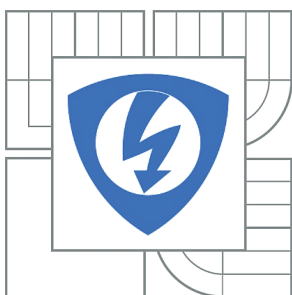


VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

ANALÝZA SOUVISLOSTÍ MEZI SIMULTÁNNĚ MĚŘENÝMI EEG A FMRI DATY

ANALYSIS OF CONNECTIONS BETWEEN SIMULTANEOUS EEG AND FMRI DATA

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

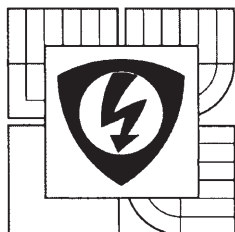
Bc. RENÉ LABOUNEK

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. MARTIN LAMOŠ

BRNO 2012



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor
Biomedicínské inženýrství a bioinformatika

Student: Bc. René Labounek

Ročník: 2

ID: 106135

Akademický rok: 2011/12

NÁZEV TÉMATU:

Analýza souvislostí mezi simultánně měřenými EEG a fMRI daty

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte literární rešerši ohledně měření a zpracování dat funkční magnetické rezonance (fMRI) a elektroencefalografických dat (EEG). 2) V rešerši se dále zaměřte především na specifika simultánního měření EEG-fMRI. 3) Navrhněte koncepci programu pro extrakci užitečných informací z výkonového spektra EEG signálu (např. časové průběhy výkonu v jednotlivých frekvenčních pásmech). Součástí programu musí být i procedura, která zajistí, že extrahované informace budou upraveny do podoby modelového průběhu signálu (regresoru), který se využije k analýze fMRI dat z téže datové sady simultánního EEG-fMRI měření pomocí obecného lineárního modelu. 4) Program realizujte v programovém prostředí MATLAB a ověřte jeho správnost. 5) Na základě skupinové analýzy reálných fMRI dat učiňte závěry o významnosti a stabilitě projevů jednotlivých frekvenčních pásem EEG signálu na fMRI aktivaci. Při analýze využijte Vámi vytvořený program v kombinaci s dostupným programem SPM. 6) Diskutujte a zhodnoťte získané výsledky.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

- [1] HUETTEL, S. A., SONG, A. W., MCCARTHY, G.: Functional Magnetic Resonance Imaging, Second Edition, Sinauer Associates, Inc., 2009. ISBN 978-0-87893-286-3.
[2] ULLSPERGER, M., DEBENER, S.: Simultaneous EEG and fMRI: Recording, Analysis, and Application, Oxford University Press, Inc., 2010, ISBN 978-0-19-537273-1.

Termín zadání: 6.2.2012

Termín odevzdání: 18.5.2012

Vedoucí práce: Ing. Martin Lamoš

Konzultanti diplomové práce:

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Abstrakt

Elektroencefalografie a funkční magnetická rezonance jsou dvě rozdílné metody měření neurální aktivity mozku. EEG signály disponují výborným časovým rozlišením, fMRI snímky pořizují záznamy mozkové aktivity ve výborném prostorovém rozlišení. Předpokládá se, že společnou analýzou je možné využít výhody obou metod současně. K automatické analýze fMRI dat pomocí obecného lineárního modelu slouží volně dostupný software Statistical Parametric Mapping (SPM8), který ale neumožňuje automatizovanou EEG–fMRI analýzu. Proto byl během diplomové práce vytvořen software EEG Regressor Builder, který předzpracuje EEG signály do podoby EEG regresorů, které je možné načíst programem SPM8, kde se spolu s fMRI daty spočítá obecný lineární model. EEG regresory jsou tvořeny vektory časových změn absolutních nebo relativních hodnot výkonu EEG signálu v zadaných frekvenčních pásmech z vybraných elektrod vzhledem k dobám pořízení jednotlivých fMRI snímků. Software je testován na simultánních EEG–fMRI datech vizuálního oddball experimentu. EEG regresory se počítají pro časové změny absolutního i relativního výkonu EEG signálu ve třech frekvenčních pásmech zájmu (α 8-12Hz, β 12-20Hz a γ 20-30Hz) z okcipitálních elektrod (O1, O2 a Oz). Celkem jsou provedeny tři druhy testovacích analýz. V první se zkoumají data od tří jednotlivců. Hodnotí se přesnosti výsledků vzhledem k možnostem nastavení metody výpočtu regresoru. V druhé se provedla skupinová analýza dat od dvaceti dvou zdravých pacientů. Ve třetí se realizuje skupinová analýza EEG regresorů pomocí korelační matice vzhledem k zadanému druhu výkonu a frekvenčnímu pásmu mimo obecný lineární model.

Abstract

Electroencephalography and functional magnetic resonance are two different methods for measuring of neural activity. EEG signals have excellent time resolution, fMRI scans capture records of brain activity in excellent spatial resolution. It is assumed that the joint analysis can take advantage of both methods simultaneously. Statistical Parametric Mapping (SPM8) is freely available software which serves to automatic analysis of fMRI data estimated with general linear model. It is not possible to estimate automatic EEG–fMRI analysis with it. Therefore software EEG Regressor Builder was created during master thesis. It preprocesses EEG signals into EEG regressors which are loaded with program SPM8 where joint EEG–fMRI analysis is estimated in general linear model. EEG regressors consist of vectors of temporal changes in absolute or relative power values of EEG signal in the specified frequency bands from selected electrodes due to periods of fMRI acquisition of individual images. The software is tested on the simultaneous EEG–fMRI data of a visual oddball experiment. EEG regressors are calculated for temporal changes in absolute and relative EEG power values in three frequency bands of interest (α 8-12Hz, β 12-20Hz a γ 20-30Hz) from the occipital electrodes (O1, O2 and Oz). Three types of test analyzes is performed. Data from three individuals is examined in the first. Accuracy of results is evaluated due to the possibilities of setting of calculation method of regressor. Group analysis of data from twenty-two healthy patients is performed in the second. Group EEG regressors analysis is realized in the third through the correlation matrix due to the specified type of power and frequency band outside of the general linear model.

Klíčová slova

EEG signál, elektroencefalogram, elektroencefalograf, fMRI sken, funkční magnetická rezonance, oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, hemodynamická odezva, MRI tomograf, BOLD signál, míra závislosti oksyličenosti krve, obecný lineární model, regresor, vizuální oddball experiment

Keywords

EEG signal, electroencephalogram, electroencephalograph, fMRI scan, functional magnetic resonance, oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, hemodynamic response, MRI tomograph, BOLD signal, blood oxygen level dependent, general linear model, regressor, visual oddball experiment

Bibliografická citace


LABOUNEK, R. *Analýza souvislostí mezi simultánně měřenými EEG a fMRI daty*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2012. 62 s., 3 příl. Vedoucí diplomové práce Ing. Martin Lamoš.

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji diplomovou práci na téma Analýza souvislostí mezi simultánně měřenými EEG a fMRI daty jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce, s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.


V Brně dne 18. května 2012


.....
podpis autora

Poděkování

Děkuji vedoucímu diplomové práce Ing. Martinu Lamošovi za účinnou metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a další cenné rady při zpracování. Děkuji studijní fMRI skupině na Ústavu biomedicínského inženýrství Fakulty elektrotechniky a komunikačních technologií Vysokého učení technického v Brně vedenou prof. Ing. Jiřím Janem, Csc. a pracovní skupině 1. Neurologické kliniky Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně vedené prof. MUDr. Milanem Brázdilem, PhD. za odbornou pomoc, konzultace a rady. Děkuji svým rodičům, MUDr. Marcele Labounkové a René Labounkovi, za podporu při studiích. Děkuji své přítelkyni, Marcele Peškové, za zapůjčení výpočetního výkonu. Zároveň také děkuji za finanční podporu projektu GAČR P304/11/1318, pod jehož záštitou byla tato diplomová práce vypracována.

V Brně dne 18. května 2012


.....
podpis autora

Obsah

1. Úvod.....	9
2. Fyziologický původ měřených signálů.....	10
2.1 Neurony a šíření akčního napětí.....	10
2.2 Metabolismus mozku.....	11
2.3 Vaskulární systém mozku.....	12
3. EEG signál.....	15
3.1 Elektrochemická podstata EEG signálu.....	15
3.2 Digitální elektroencefalograf.....	15
3.3 Zapojení a zesílení signálů z elektrod.....	15
3.3.1 Bipolární zapojení elektrod.....	16
3.3.2 Referenční zapojení elektrod.....	16
3.4 Artefakty v EEG signálu.....	16
3.5 Frekvenční pásma EEG signálu.....	17
3.6 Analýza simultánně měřených EEG dat.....	18
3.6.1 Předzpracování EEG dat.....	18
3.6.2 Analýza výkonového spektra náhodného signálu.....	18
4. fMRI a BOLD signál.....	20
4.1 Princip, fyziologický původ a historie BOLD signálu.....	20
4.2 MRI měření.....	20
4.2.1 Gradientní echo-planární snímání (GE).....	21
4.2.2 Spin-echo snímání (SE).....	22
4.2.3 T1 vážené snímání.....	22
4.3 Hemodynamická odezva.....	22
4.4 Návrh experimentu.....	23
4.4.1 Resting-state data.....	24
4.4.2 Oddball experiment.....	24
4.5 Předzpracování fMRI dat.....	24
4.6 Obecný lineární model (GLM).....	25
4.6.1 Tvorba modelové matice (X).....	25
4.6.2 Kontrast funkčních snímků.....	26
4.6.3 Určení prahové hodnoty.....	27
5. EEG-fMRI analýza.....	28
6. EEG Regressor Builder.....	29
6.1 Výpočet EEG regresorů.....	29
6.2 Ovládání pomocí grafického rozhraní	32
6.3 Dávkový mód.....	38
6.4 Statistical Parametric Mapping (SPM8).....	38
7. Analyzovaná data.....	40
7.1 Vizualní oddball experiment.....	40
7.2 fMRI akvizice.....	40
7.3 Simultánní EEG signály.....	40
7.4 Předzpracování dat.....	40
7.5 Zpracování dat.....	40
7.5.1 Analýza jednotlivců.....	40
7.5.2 Skupinová analýza.....	41
7.5.3 Skupinová analýza EEG regresorů pomocí korelační matice.....	42
8. Výsledky analýzy jednotlivců.....	43
9. Výsledky skupinových analýz.....	47
9.1 Negativní korelace relativního výkonu α pásma s BOLD signálem.....	47
9.2 Pozitivní korelace relativního výkonu α pásma s BOLD signálem.....	47

9.3 Negativní korelace relativního výkonu γ pásma s BOLD signálem.....	48
9.4 Negativní korelace absolutního výkonu β pásma s BOLD signálem.....	48
9.5 Negativní korelace absolutního výkonu γ pásma s BOLD signálem.....	49
9.6 Pozitivní korelace mezi absolutním výkonem EEG signálu s BOLD signálem v Insule.....	49
9.7 Negativní korelace absolutního výkonu α pásma s BOLD signálem.....	50
9.8 Skupinová analýza EEG regresorů pomocí korelační matice.....	51
10. Diskuse výsledků.....	52
10.1 Analýza jednotlivců.....	52
10.2 Skupinová analýza.....	52
10.3 Skupinová analýza EEG regresorů pomocí korelační matice.....	54
11. Závěr.....	55
12. Seznam literatury.....	58
13. Seznam obrázků.....	61
14. Seznam tabulek.....	61
15. Seznam zkratk.....	62
16. Seznam příloh.....	62

1. Úvod

Elektroencefalografie (EEG) a funkční magnetická rezonance (fMRI) jsou dvě rozdílné metody, které se využívají k měření neuronální aktivity mozku. EEG má lepší časové rozlišení, naproti tomu fMRI snímky disponují výrazně kvalitnějším prostorovým rozlišením. Společnou analýzou se předpokládá dosažení lepších výsledků objasňujících skutečnou mozkovou aktivitu [1,2,3]. I když obě metody přístupu slouží ke zkoumání stejného kvalitativního prvku (aktivita / neaktivita), každá měřená veličina má jinou návaznost na různé fyziologické pochody [4,5]. Proto se text na začátku práce (*druhá kapitola*) zaměřuje na popis neuronální aktivity a jejího napojení na zásobovací vaskulární systém. Jedná se o pojednání o biologické podstatě elektrochemických a fyzikálních dějů, které se v mozku odehrávají. Protože změny mozkové aktivity vyvolávají změny v krevním zásobení mozku a protože tyto změny jsou měřeny MRI tomografem jako signál popisující mozkovou aktivitu, je teoretická část práce o mozkové fyziologii zakončena základní anatomickou stavbou kardiovaskulárního systému zásobující mozek, jehož cévy bývají občas detekovány jako falešně pozitivní výsledky u fMRI měření.

Teoretický popis pokračuje popisem měřících metod použitých k měření mozkové aktivity. Elektroencefalografie je první metodou. Ve *třetí kapitole* naleznete návaznost EEG signálu na uvedené fyziologické mozkové pochody, základy měření EEG signálu, citlivost signálu na zatížení šumem (včetně zašumění gradientními pulsními artefakty z fMRI měření), souhrn a popis významných frekvenčních pásem EEG signálu (δ , ν , α , β a γ), metody předzpracování a analýzy výkonového spektra EEG signálu. *Čtvrtá kapitola* se zabývá měřením mozkové aktivity pomocí BOLD signálu (= závislost stupně okysličení krve) MRI tomografem. Úvod kapitoly začíná opět napojením na fyziologii mozku a historií měření BOLD signálu. Pokračuje výklad metodologie MRI měření pomocí tří základních zobrazovacích sekvencí (gradientní echo-planární, spin-echo a T1 vážené snímání). Je vysvětlen význam pojmu hemodynamická odezva, její souvislost s MRI akvizicí, a popsána příprava a průběh experimentu. V dnešní době se používají tři základní druhy experimentů (resting-state data, block design a event-related experiment). Závěr kapitoly pojednává o předzpracování, zpracování fMRI dat pomocí obecného lineárního modelu a statistických metodách používaných v průběhu výpočtu. Následuje *pátá kapitola* s výčtem metod společné EEG–fMRI analýzy používaných a publikovaných v neurovědní praxi.

Pátou kapitolou končí teoretická část práce a začíná praktická realizace softwaru EEG Regressor Builder k přípravě EEG regresorů pomocí analýzy výkonových spekter EEG signálů. Výpočetní algoritmy, grafické rozhraní programu a dávkový mód k hromadné analýze skupiny pacientů byly vytvořeny během této studie. Metody výpočtu, ukázky grafického rozhraní a bližší popis dávkového módu obsahuje šestá kapitola. Kromě EEG Regressor Builderu je v kapitole ve zkratce zmíněn software Statistical Parametric Mapping (*SPM8*, *Wellcome Trust Center, UK*), protože EEG Regressor Builder využívá jeho některých skriptů a s jeho pomocí umožňuje kompletní automatizovanou společnou EEG–fMRI analýzu.

Zbytek diplomové práce je věnován testovacím analýzám programu k ověření správnosti výpočetních algoritmů, funkčnosti a užitečnosti programu. K analýzám byla použita simultánní EEG–fMRI data vizuálního oddball experimentu (*popis analyzovaných dat viz kapitola 7*). EEG Regressor Builder byl testován na datech tří zdravých jednotlivců individuálně a na skupině dvaceti dvou zdravých pacientů během skupinové analýzy. Na skupině dvaceti dvou osob byl zkoumán vliv časové změny relativního a absolutního výkonu EEG signálu ve frekvenčních pásmech α (8-12Hz), β (12-20Hz) a γ (20-30Hz) z okcipitální oblasti hlavy na BOLD signál. EEG regresory od všech dvaceti dvou pacientů pro oba druhy výkonů ze všech frekvenčních pásem zájmu byly nakonec ještě podrobeny skupinové analýze pomocí korelační matice mimo obecný lineární model. Výsledky, jejich diskuze a závěry z nich uvádí *osmá až jedenáctá kapitola*.

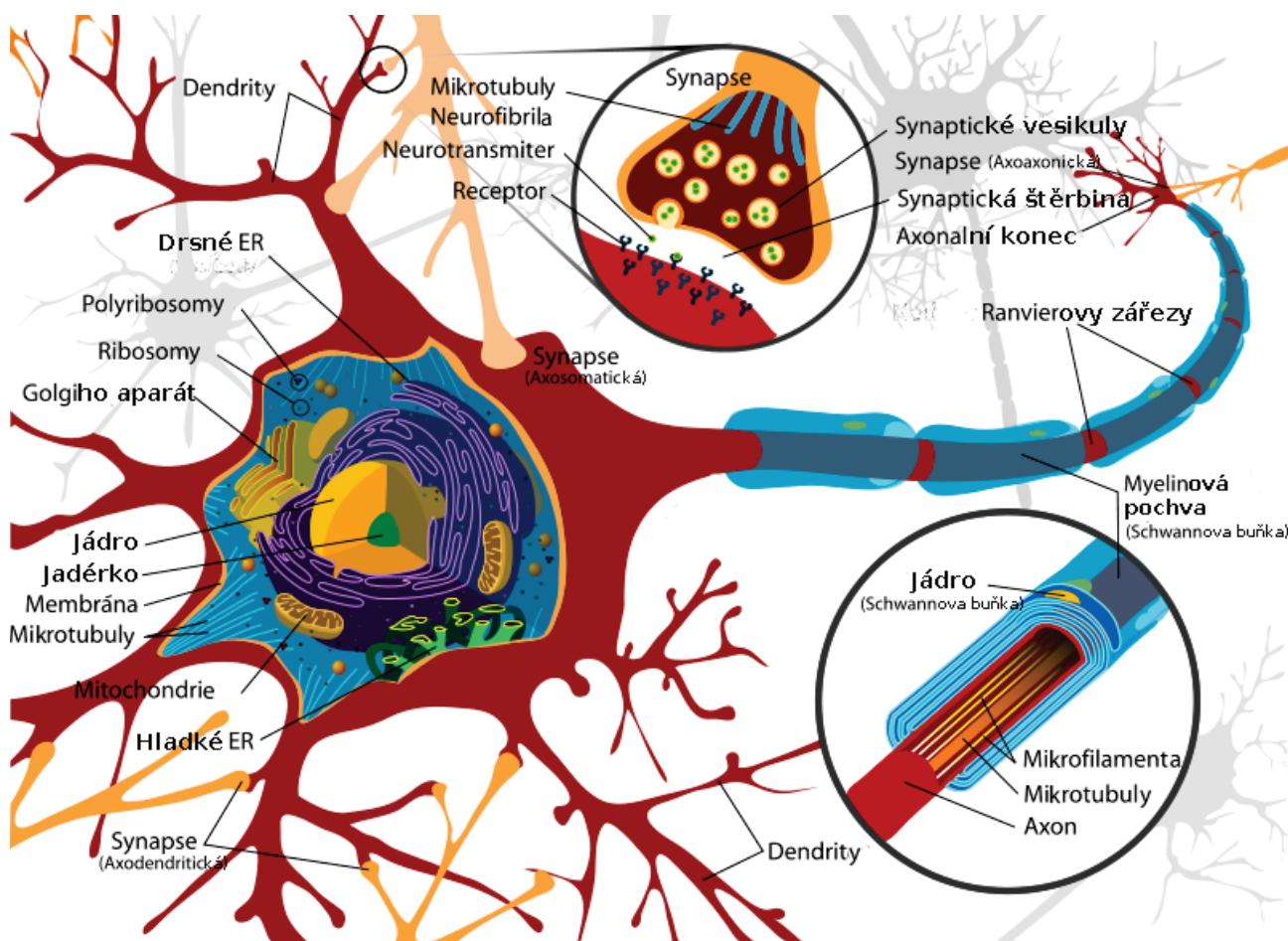
2. Fyziologický původ měřených signálů

Mozek jako řídicí jednotka centrální nervové soustavy představuje biologický počítač, vysílající a přijímající informace do a z celého těla i mimo něj. Po těle jsou signály vedeny pomocí nervových vláken (= *vedení lokální komunikační sítě*). Data vysílaná a přijímaná z a do těla reprezentuje např. volní smyslové vnímání organismu (zrak, sluch, čich,...; = *vedení vzdálené komunikační sítě*). Mozek na všechny vnitřní i vnější impulsy reaguje, zpracovává je, vyhodnocuje, popřípadě odesílá pokyny k další aktivitě. Za veškerou aktivitu mozku jsou zodpovědné nervové buňky tzv. neurony. Součet fyziologických projevů aktivit všech mozkových neuronů představují aktuální mozkovou aktivitu.

2.1 Neurony a šíření akčního napětí

Neurony představují základní stavební jednotku nervové soustavy. Skládají se ze tří základních částí: tělo neuronu, dendrity a axon. Tělo neuronu je centrum buňky, organelové složení se nikterak neliší od ostatních živočišných buněk. Dendrity jsou výběžky neuronu, které vedou informace z axonů jiných neuronů do těla neuronu (integrující aktivita). Axon je buněčný výběžek, který vede informace z neuronu (signalizující aktivita) [4]. Mezi axonem jednoho neuronu a dendritem druhého neuronu vzniká přenašečové spojení tzv. synapse. Základní anatomický popis neuronu je znázorněn na obrázku. Pro podrobnější anatomický náhled je popsán v literatuře [6], členění neuronů do skupin se nachází v literaturách [6,7].

Neurony jsou přenašeče, ale i generátory, signálu, který se šíří nervovou soustavou po těle organismu.



Obr. 2.1: Složení neuronu [41]

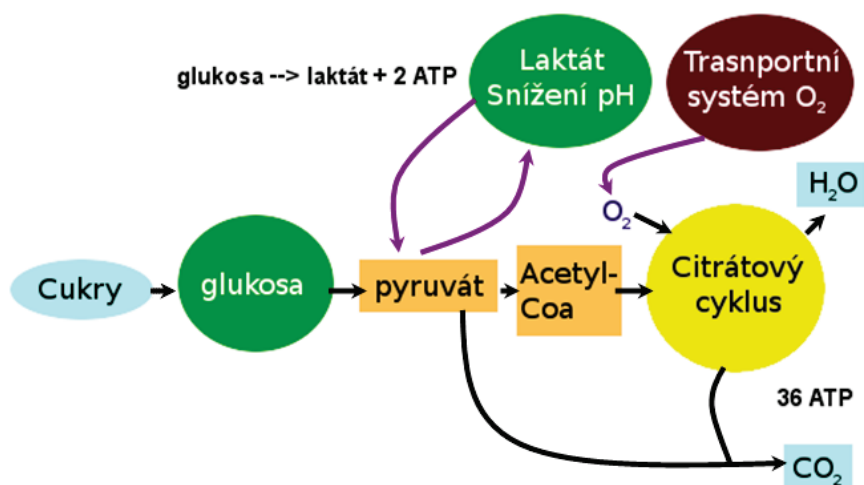
Geneze tzv. akčního napětí je způsobena depolarizací cytoplazmatické membrány z klidového napětí -60 mV na -40 mV, dojde k otevření Na^+ kanálů a Na^+ ionty začnou putovat po elektrochemickém koncentračním spádu z extracelulárního do intracelulárního prostředí neuronu. Hodnota klidového napětí na membráně vzroste na 40 mV, kdy tok Na^+ iontů do buňky ustane. V tento okamžik je elektrochemický potenciál extra- a intracelulárního prostoru v rovnováze, zároveň dojde k inaktivaci Na^+ kanálů. Několik ms po dosažení sodíkového napětí 40 mV dojde k repolarizaci membrány na původní napětí -60 mV za pomoci napěťově ovládaných draselných kanálů a znovuootevření Na^+ kanálů. Takto popsany elektrochemický děj se odehrává pouze na malém úseku cytoplazmatické membrány. Postupnou vlnou se šíří podél membrány až ke konci axonu.

Axon neuronu je ukončen synapsí s dendritem následujícího neuronu [viz Obr. 2.1]. Na synapsi dochází k přeměně elektrického signálu na chemický. Jakmile doputuje akční napětí na konec axonu, dojde k otevření napětím ovládaných vápenatých kanálů. Ca^{2+} ionty začnou protékat do axonu, kde spustí syntézu synaptických váčků (uvnitř se nachází nervové mediátory nebo-li neurotransmitery) s cytoplazmatickou membránou. Neurotransmitery se uvolní do synaptické štěrby a putují k receptorovým proteinům na membráně dendritu následujícího neuronu. Po navázání excitačního mediátoru na excitační receptor je spuštěna geneze akčního napětí na následujícím neuronu a mediátor je odvázn z receptoru (EPSP = excitační postsynaptický potenciál). Pokud se na inhibiční receptor naváže inhibiční mediátor, akční napětí zanikne a jeho šíření ustane (IPSP = inhibiční postsynaptický potenciál) [4,8,9,10].

Kromě neuronů obsahuje mozek tzv. gliové buňky (ependymové buňky, astrocyty, oligodendroglie, Horteogovy glie = mikroglie), které se neúčastní přímo signálového zpracování informací. Pomáhají formovat synapse a udržují stálost chemického vnějšího prostředí okolo neuronů [4,10].

2.2 Metabolismus mozku

Mozek je největší spotřebitel energie mezi orgány a jeho spotřeba je přímo spjata s aktivitou. Adenosintrifosfát (ATP) je forma vázané energie, kterou organismus využívá při defosforylaci, odštěpí se jedna fosfátová skupina a dojde k uvolnění volné vazebné energie. Neurony si vytvářejí ATP za fyziologických podmínek z glukosy. Glukosa se v cytoplasmě neuronů glykolýzou štěpí na 2 molekuly pyruvátu a uvolní se 2 molekuly ATP. Za nedostatku kyslíku se pyruvát přemění na laktát (anaerobní oxidace), tato reakce má malý energetický výnos. Za přítomnosti kyslíku se pyruvát uvnitř mitochondrie mění na acetyl-CoA, který vstupuje do citrátového cyklu (aerobní oxidace). Z citrátového cyklu vystupuje 1



Obr. 2.2: Metabolismus glukosy [40]

molekula GTP, 3 kofaktory NADH + H⁺ a 1 kofaktor FADH₂. Kofaktory nesou 8 atomů vodíku, pomocí kterých dochází k tvorbě ATP v dýchacím řetězci mitochondrie aerobní fosforylací. Za aerobních podmínek vznikne z 1 molekuly glukosy 36 molekul ATP. Kyslík i glukosa se do buňky dostanou z krevního řečiště. glukosa putuje volně jako živina, kyslík se odpoutá z navázaného **oxyhemoglobinu (oxy-Hb)** za vzniku **deoxyhemoglobinu (deoxy-Hb)** [4,8,11].

Z předešlého textu vyplývá, že zvýšená mozková aktivita je přímo úměrná zvýšení metabolismu glukosy, se kterým souvisí vyšší spotřeba kyslíku a změna poměru koncentrací oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu v krvi. Změna poměru koncentrací hemoglobinů se využívá při měření aktivity mozku MRI tomogramem.

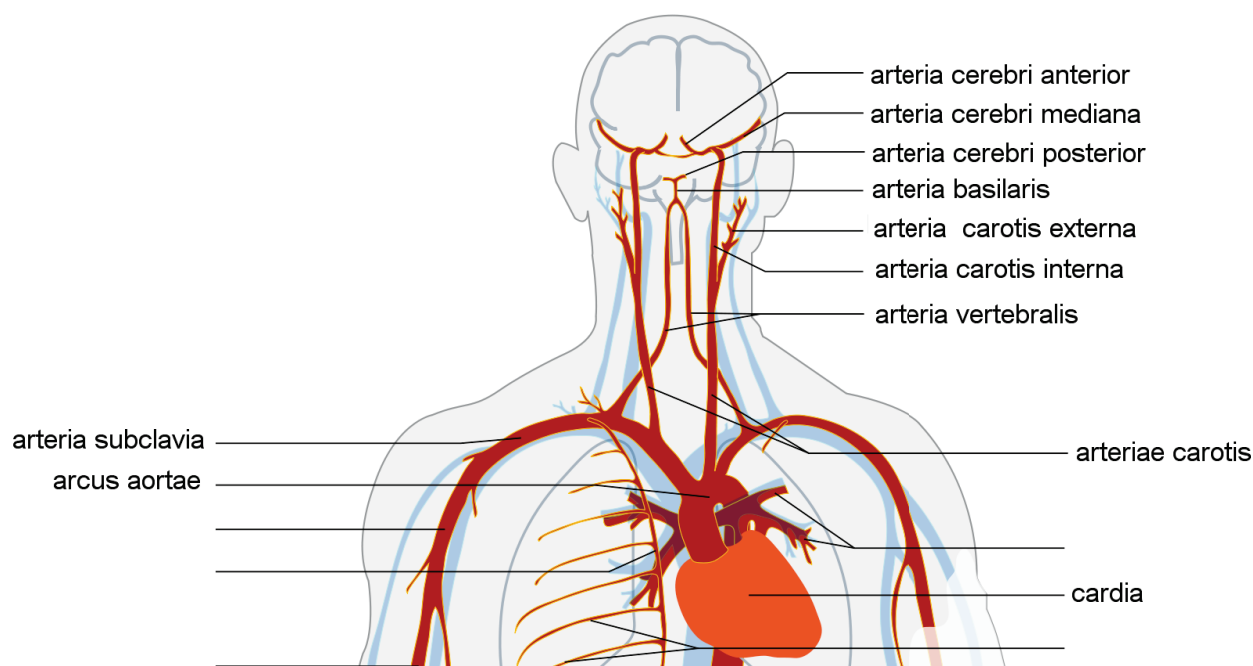
2.3 Vaskulární systém mozku

Dopravu živin a okysličené krve zajišťuje kardiovaskulární systém. Mozek spotřebuje 15-20% okysličené cirkulující krve, proto mozek zásobují celkem dva páry tepen. Okysličená krev je vypuzena z levé komory do *pars ascendens aortae* (vzestupné části aorty), která přechází v *arcus aortae* (oblouk aorty). Z *arcus aortae* vystupuje *a. carotis communis sinistra* (levá společná krkavice), *a. subclavia sinistra* (levá podklíčková tepna) a *truncus brachiocephalicus* (hlavopážní kmen), který se větví na dvě části: *a. carotis communis dextra* (pravá společná krkavice) a *a. subclavia dextra* (pravá podklíčková tepna).

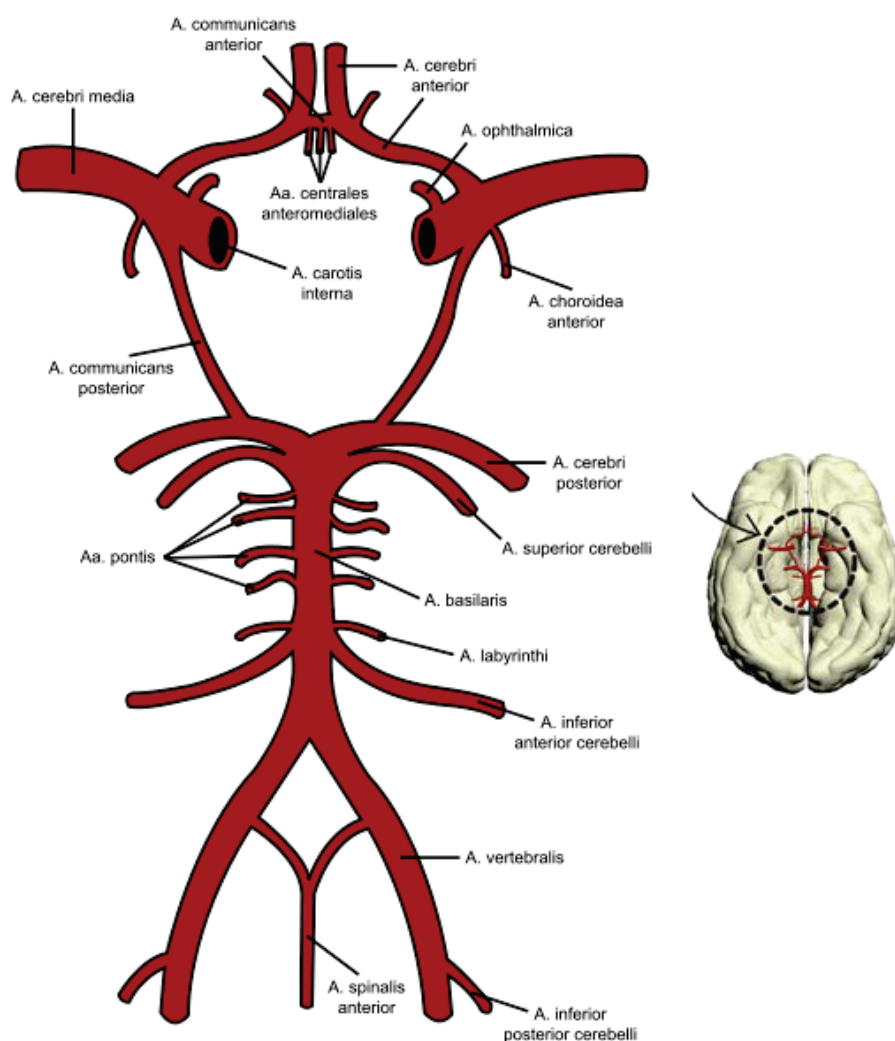
Z *a. subclavia sinistra* a *a. subclavia dextra* vychází *a. vertebralis sinister* a *a. vertebralis dextra*, na úrovni mozkového kmene se spojují do *a. basilaris*. Kromě mozkového kmene prokrvuje *a. basilaris* mozeček. Obě *a. carotis comunis* se větví na *a. carotis comunis interna* (vnitřní) a *a. carotis comunis externa* (vnější). Většinu mozku zásobuje *a. carotis comunis interna dextra* a *sinistra*. [viz Obr. 2.3]

A. carotis comunis interna dextra, sinistra a *a. basilaris* jsou vzájemně propojeny v *circulus arteriosus Willisi* (anastomický okruh), který zajišťuje dostatečné prokrvení celého mozku v okamžiku ucpání některé přírodní arterie. [viz Obr. 2.4], [12]

Průřez aortou odkud krev začíná putovat ze srdce je přibližně 2,5 cm u dospělého jedince. Arterie, do kterých se krev dostává do mozku, mají okolo 4-5 mm. Tyto 4 arterie se rozdělují na tzv. kondukční arterie



Obr. 2.3: Cévní zásobení mozku [39]



Obr. 2.4: Anastomický okruh [37,38]

(cca 700 μm v průměru), které rozvádí krev po povrchu mozkové tkáně. Během jejich vedení podél tkáně se z ní odvětvují kratší a menší distribující arterie (150-200 μm), které se větví na prekortikální arterioly (50-70 μm). Mezi arterioly bylo zaznamenáno vzájemné napojování, větvení se a opětovné spojování. Arterioly přechází v kapilární síť vlásečnic (5-10 μm), odkud jsou živiny a kyslík přiváděny do nejbližšího okolí neuronů. Průměrný rozměr erytrocytu je 7,5 μm , při průchodu elementu kapilárou dochází k její deformaci. Malé rozměry kapilár jsou důsledkem vysoké hustoty kapilární sítě. V průměru jedna vlásečnice prokrvuje oblast mozku vzdálenou méně než 50 μm . Hustota vlásečnicové sítě není stejnoměrná. Bílá hmota mozková je méně prokrvena než šedá kůra a i v šedé hmotě jsou místa větší a menší hustotou kapilární sítě. Obecně platí, že místa s větší hustotou těl neuronů jsou i více prokrvené [4].

Krev koluje v artériích různou rychlostí. Obecně platí, že čím menší je průměr artérie, tím je rychlost pohybu pomalejší. Rychlost klesá z původních cca 90 cm/s v artérii až na rychlost pohybu 1 mm/s v kapilárách. Při zpětném pohybu odkysličené krve žilami do srdce rychlost opět narůstá. Do srdce krev doteče vždy s menší rychlostí než s jakou z něj byla vypuzena. Neuronální aktivita evokuje změny v krevním toku. Pokusy na nervové soustavě krys byla spojitost mezi nervovou a cévní soustavou měřena [4].

Jeden tým vědců použil nízkointenzivní somatosenzorickou stimulaci sedacího nervu (*nervus ischiadicus*). Bylo naměřeno zvětšení průměru arterioly zásobující danou oblast z 33 μm na 44 μm (= vyšší

krvní tok) s maximální hodnotou velikosti v čase 5,5 s po počátku stimulace. Po této době se začala velikost arterie zmenšovat a ustálila se na velikosti o 10% větší než v klidovém stavu až do okamžiku ukončení stimulace. Vědci potvrdili velmi vysokou prostorovou anatomickou přesnost označení místa neuronální aktivity pomocí změny v kardiovaskulární soustavě [4].

Druhý tým vědců stimuloval paralelní vlákna krysího mozečku, která vyvolala fokální neuronální stimulaci, která byla přesně lokalizována pomocí brain mappingu. Zjistili, že arterioly zásobující aktivní neurony se zvětšily o 26%. U větších arteriol předcházejících původním zaznamenali nárůst velikosti již pouze o 8%. Žádné napěťové pole nebylo naměřeno u větších arteriol, i když byly vzdáleny 2-3 mm. Tento pokus je dalším důkazem možnosti přesné lokalizace mozkové aktivity pomocí změn v krevním oběhu [4].

Závislost zvýšení krevního toku v kapilárách, žilkách a žilách je méně probádána. V průběhu výše popsaných pokusů bylo ovšem změřeno, že žilky dilatují mnohem méně než arterioly. Tento jev byl prokázán i v jiných studiích, kde nebyla použita elektrická stimulace, ale například byly sledovány psychofyziologické projevy nebo při použití farmak. Důsledek většího prokrvení nejmenších arteriol na následující kapiláry je dnes předmětem zkoumání a doposud existují pouze hypotézy [4].

3. EEG signál

EEG signál popisuje elektrickou aktivitu mozku měřenou nepolarizovatelnými elektrodami a patří do skupiny nestejnosemenných stochastických (náhodných) signálů v rozmezí součtu harmonických frekvencí okolo 0 - 50 Hz s výborným časovým rozlišením (jednotky - desítky ms). Naproti tomu anatomická lokalizace zdroje konkrétní elektrické aktivity je velmi nepřesná, u elektrických vzruchů pocházejících z hluboko uložených center mozku na skalpovém EEG až nemožná.

3.1 Elektrochemická podstata EEG signálu

Elektroencefalograf představuje sumu všech elektrochemických dějů, které se v mozku odehrávají. Největší přínos do celkového signálu přináší postsynaptické potenciály (PSP), které vznikají při vazbě neurotransmiteru na postsynaptický receptor.

Membrána gliových buněk bývá polarizována vylučováním K^+ iontu z buňky. Tyto buňky tvoří akční potenciály. Při genezi AP blízkými neurony může dojít k depolarizaci membrány gliových buněk, čímž vzniká membránový gradient a tok malých proudů. Gliové buňky mají dlouhé výběžky, které navazují na výběžky dalších gliových buněk, tímto mechanismem může vzniknout rozsáhlé potenciálové pole, které se promítne do EEG signálu.

Synchronní výboje pyramidových buněk mohou být zachyceny i vzdálenějšími elektrodami. Rychlé Na^+ proudy spouštějí Ca^{2+} hroty v dendritech, které jsou synchronně spjaty s EPSP. Fluktuační membránového potenciálu vznikají působením modulátorů, působením membránových kanálů, spontánním průchodem iontů. Aktivace Na^+ kanálů a pomalá inaktivace K^+ kanálů se na EEG projeví v gama pásmu.

Generátorem potenciálového pole může být i samo potenciálové pole, tzn. dojde k sumaci napětí, které způsobí genezi AP v okolních neuronech. [13]

3.2 Digitální elektroencefalograf

Elektrická aktivita mozku je měřena jako rozdíl napětí mezi nepolarizovatelnými elektrodami umístěnými na skalpu hlavy velmi citlivým voltmetrem (elektroencefalografem). V dnešní době se v praxi používají výhradně digitální (číslicová) zařízení. Základní součástí přístroje je čepice s elektrodami, které jsou po jejím povrchu rozmístěny metodou rozložení 10-20 nebo 10-10. Z elektrod vychází drátová vedení, která přivádí napěťové signály na diferenční zesilovač. Podle aktuálních norem musí být mezi čepicí a zesilovačem optoelektrická součástka, která převádí elektrické signály na optické. Důvodem je zvýšení bezpečnosti přístroje galvanickým oddělením hlavy od elektrické rozvodné sítě. Blok zařízení skládající se z optoelektrické součástky a zesilovače se nazývá headbox. Zesílené analogové signály elektrického napětí jsou vzorkovány v čase a diskretizovány A/D převodníkem. Digitalizovaná data jsou zaznamenávána, ukládána, zpracovávána a zobrazována počítačem. Při simultánním měření spolu s fMRI daty musí být přístroj MRI kompatibilní [13,14].

3.3 Zapojení a zesílení signálů z elektrod

Jelikož amplitudy napěťových signálů jsou velmi malé (řádově jednotky – stovky μV), musí být zesilovány. Hodnota zesílení bývá 100 000 – 1 000 000. Zesilovač musí mít velký vstupní odpor, aby se neprojevil rozdílný odpor tkání v různých místech. Výstupem diferenčního zesilovače není hodnota, která by popisovala zda je mezi elektrodami kladné či záporné napětí. Diferenční zesilovač ukazuje jak moc je jedna

elektroda kladnější či zápornější vůči druhé elektrodě. Z toho vyplývá, že na výstupu může být naměřeno kladné napětí, i když obě elektrody mají záporný náboj. Při měření EEG se používají 2 základní druhy zapojení elektrod k zesilovači (**bipolární** a **referenční**). Dalšími způsoby připojení elektrod na zesilovač jsou Laplaciánovské (zdrojové) nebo longitudiální zapojení. Digitální elektroencefalogramy měří EEG signály výhradně pomocí referenčního zapojení elektrod. Na všechny ostatní druhy zapojení elektrod je možné signály softwarově přepočítat [13,14].

3.3.1 Bipolární zapojení elektrod

Elektrody jsou na vstupy diferenčního zesilovače zapojovány v postupném pořadí, kdy elektroda připojená na vstup 2 pro jeden svod je připojena na vstup 1 u dalšího svodu. Při tomto zapojení se ztratí informace o maximální či minimální hodnotě amplitudy elektrického napětí mezi všemi elektrodami. Maximální hodnota napěťového signálu bude mezi svody, které disponovaly největším gradientem. Pokud by byla výchylka napětí na obou elektrodách stejná (velikost i polarita), naměřený signál by byl nulový.

Výhodou bipolárního zapojení je přesná lokalizace ohraničených napěťových změn. Nevýhodou je, že mohou zkreslit amplitudu a tvar široce distribuovaných signálů nebo dokonce je vůbec nezaznamenat [13,14].

3.3.2 Referenční zapojení elektrod

Na vstup 1 jsou zapojeny různé elektrody a na vstup 2 je připojena jedna referenční elektroda. Referenční elektroda by měla snímat aktivitu elektricky co možná nejklidnější oblasti. Přítomnost rozdílů potenciálů na referenční elektrodě zkresluje amplitudu a průběh měřeného signálu. Proto je volba místa pro umístění referenční elektrody velmi důležitá.

Toto zapojení podává nezkrácený obraz potenciálových změn, je vhodné pro snímání signálů s širokou distribucí. Nevýhodou je, že je většinou nemožné najít takové místo pro referenční elektrodu, aby byla elektricky inaktivní [13,14].

3.4 Artefakty v EEG signálu

Detekce aktivity mozku elektroencefalografem bývá velmi citlivá na znehodnocení signálu šumem. Zašumění pochází z různých zdrojů. Rozlišujeme čtyři základní zdroje rušení: MRI tomograf, pacienta, EEG zařízení a interferenci se zdrojem elektrické energie.

Každý EEG signál měřený simultánně spolu s fMRI daty je zatížen gradientním artefaktem, který vzniká genezí nehomogenních magnetických polí gradientními cívkami MRI tomografu. Časová i frekvenční povaha tohoto šumu je přesně známa (= zobrazovací sekvence MRI tomografu), výrobci MRI kompatibilních elektroencefalografů většinou poskytují softwarové prostředky pro potlačení tohoto typu artefaktu [13].

Rušení z pacienta jsou všechny biologické signály, které nejsou EEG. Zpravidla se jedná o mrkání a oční pohyby (elektrookulograf, EOG), elektrické projevy kardiovaskulární soustavy (elektrokardiograf, EKG), pulsové (v blízkosti tepen), svalové (elektromyograf, EMG), pohybové artefakty, pocení a dentální artefakty (pacienti se zubními výplněmi z různých kovů). Základní prevencí čistoty EEG dat je vyhnout se zdroji zašumění, pokud je to možné (např. při měření se snažit nehýbat). U artefaktu, který není možné eliminovat prevencí (např. srdeční aktivita) bývá souběžně nahráván signál popisující šum (EKG). EEG signály jsou poté filtrovány na základě souběžného porovnání obou signálů odborně znalou osobou, která určí časové

okamžiky a frekvenční rozsah filtrace [13].

Šum z EEG přístroje způsobuje chybné připojení elektrod k hlavě, do headboxu nebo špatná činnost přístroje samotného. U hlavy vzniká rušení na elektrodách vlivem přechodové impedance na rozhraní kůže-elektroda, k potlačení většinou stačí přidat na rozhraní vodivý gel nebo změnit polohu elektrody. Při špatné činnosti přístroje bývají data silně poškozena a nerekonstruovatelná [13].

Interferenční artefakty vznikají při přítomnosti cizího elektrického zdroje v blízkosti EEG přístroje. Nejčastějším artefaktem bývá síťové rušení elektrické rozvodní sítě, které se odstraní filtrací úzkopásmovou zádrží na frekvenci 50 Hz a jejich vyšších harmonických složkách. K interferenci elektrických signálů dochází i s jinými zdroji než je rozvodná elektrická síť, např. při zazvonění mobilního telefonu, průchodu jiné osoby okolo, při zapnutí či vypnutí osvětlení. U takových zdrojů elektrického pole není známa přesně jeho povaha a efektivní filtrace většinou není možná. Proto základní prevence zamezení rušení spočívá v umístění EEG přístroje do elektromagneticky stíněných prostor a nepoužívání jiných elektromagneticky aktivních zařízení při průběhu měření [13].

3.5 Frekvenční pásma EEG signálu

Pouhým pohledem na osobu je možné rozeznat dva základních stavy mysli (spánek a bdění). Při pořízení EEG záznamu spícího a bdícího člověka by bylo vidět, že frekvenční zastoupení harmonických složek signálu u těchto dvou pacientů je různé. Na základě tohoto faktu byly spektrální složky EEG signálu rozděleny do pěti základních frekvenčních pásem, které jsou charakteristické pro různé vnější projevy. Rozdělení je uvedeno v tabulce.

Tab. 3.1: Frekvenční pásma EEG signálu

název pásma	f [Hz]
δ	< 4
ν	< 4, 8 >
α	< 8, 12 >
β	< 12, 20 >
γ	> 20

Pásma δ a ν se fyziologicky projevují při spánku, v bdělém stavu vymizí. Přítomnost těchto vln v bdělém stavu se považuje za patologický stav [13,14].

Pásmo α se na EEG signálu vykreslí u odpočívající osoby v bdělém stavu se zavřenými očima. Při otevření očí se harmonické složky v oblasti α pásma utlumí, při usnutí vymizí. K útlumu nedochází pouze při otevření očí ale i při zvýšení pozornosti, stimulačních podnětech, mentální činnosti, emoční tenzi (citové napětí) a ospalosti. Maximum amplitudy se nachází v okcipitální a okcipitoparietální oblasti, okcipitální oblast mozku je hlavním generátorem. Vedlejšími generátory jsou temporální a centrální oblasti mozku. Střední hodnota napětí α aktivity odpovídá 20-80 μ V [13,14].

Přítomnost harmonických složek v β a γ pásmu jsou ukazatele aktivního bdění. Amplituda signálu v tomto pásmu nepřesahuje 20 μ V, většinou méně než 10 μ V. Vyskytuje se po celé ploše skalpu, nejvíce v oblasti frontální a frontocentrální. S přibývajícím věkem se zvyšuje amplituda v β a γ pásmech. Ženy mají vyšší aktivitu v těchto pásmech než muži [13,14].

Horní mez omezení EEG signálu není známa. S rostoucí frekvencí signálu se snižuje amplituda a dostáváme se na mez detekce (citlivost) přístroje. Navíc data pořízená dříve měla nižší vzorkovací frekvence a zpravidla dokázaly spolehlivě popsat signály do frekvenčního rozsahu 30 Hz, maximálně 40 Hz. Tudíž pro

vyšší harmonické frekvence neexistuje dostatek medicínských studií, interpretací a závěrů. Z dnešních měření vyplývá, že mozek dokáže pracovat i na vyšších harmonických frekvencích [13,14].

3.6 Analýza simultánně měřených EEG dat

EEG data reprezentují stochastické (náhodné) signály. Z tohoto důvodu nemá smysl používat na data analýzy založené na průměrování či kumulaci. Praktickou informací o naměřených náhodných datech přináší korelační analýzy a analýzy výkonových spekter. Všechny popsané metody zpracování EEG dat je možné provádět pouze off-line. I kdyby byl k dispozici silný výpočetní výkon, který by zvládal všechny výpočetní operace v reálném čase, u simultánně měřených EEG-fMRI dat by analýza k žádným výsledkům nevedla díky silnému zašumění gradientními artefakty MRI tomografu.

3.6.1 Předzpracování EEG dat

Veškerá naměřená data k této práci byla poskytnuta pracovníky 1. Neurologické kliniky Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. EEG data byla doručena již předzpracovaná softwarem BrainVision 2.0, který je na klinice používán jako součást jejich MRI kompatibilního elektroencefalografu.

V prvním kroku předzpracování byla data zbavena gradientních a pulsních artefaktů pocházejících z MRI měření. Dále byla filtrována pásmovou propustí s frekvenčním rozsahem 1-40 Hz a podvzorkována z původní vzorkovací frekvence 5 kHz na 250 Hz. V posledním kroku se odstranily artefakty mrkání očí pomocí analýzy nezávislých komponent (ICA) odečtením příslušné ICA komponenty v datech.

3.6.2 Analýza výkonového spektra náhodného signálu

Po naměření dat a jejich předzpracování se data pomocí diskrétní Fourierovy transformace převedou do spektrální oblasti [15]

$$DFT\{f_n\} = F_k = \sum_{n=0}^{N-1} f_n e^{-jkn \frac{2\pi}{N}}, \quad (3.1)$$

kde f_n je úsek EEG signálu v časové oblasti, n představuje index pořadí vzorku signálu v časové oblasti, k je index harmonické spektrální složky, rovnoměrně vzorkované na intervalu $< 0, f_{vz} >$ a N je délka signálu (počet vzorků). F_k je velikost k -té spektrální čáry signálu. Spektrum diskrétního signálu je periodické, proto stačí uvažovat pouze jeho hodnoty v intervalu $< 0, f_{vz} >$. Na zbytku frekvenční osy je spektrum totožné s každým kladným i záporným násobkem f_{vz} . [15]

Maximální velikost frekvence měřeného signálu je menší než $f_{vz}/2$ (Nyquistův teorém). Ve frekvenční oblasti je možné provést filtraci signálu nulováním spektrálních čar na požadovaný rozsah frekvenčních pásem signálu [15].

Výkonové spektrum filtrovaného či nefiltrovaného signálu se počítá jako součin každé spektrální čáry s její komplexně sdruženou složkou dělený počtem spektrálních čar (N) na intervalu $< 0, \omega_{vz} >$ [15].

$$\omega_{vz} = \frac{2\pi}{f_{vz}} \quad (3.2)$$

$$S_{ff}(\omega) = \frac{1}{N} F_k(\omega) F_k'(\omega) = \frac{1}{N} |F_k(\omega)|^2 \quad (3.3)$$

Výkonové spektrum popisuje s jakou měrou přispívá každá spektrální složka do celkového absolutního

výkonu signálu. Absolutní výkon signálu (P) se vypočítá jako součet výkonů každé spektrální čáry [15]:

$$P = \sum_{n=0}^{N-1} S_{ff}(\omega_n) \quad (3.4)$$

Pokud byla v průběhu analýzy použita filtrace nulováním spektrálních čar, je možné kromě absolutního výkonu signálu, spočítat i relativní výkon filtrovaného pásma v celém naměřeném signálu jako podíl absolutního výkonu filtrovaného a nefiltrovaného signálu [15].

$$\delta P = \frac{P_{\text{filtrovaný}}}{P_{\text{nefiltrovaný}}} \quad (3.5)$$

4. FMRI a BOLD signál

4.1 Princip, fyziologický původ a historie BOLD signálu

FMRI je metoda snímání aktivity mozku založená na opakovaném skenování objemu mozku MRI tomografem. Tomograf neměří přímé projevy aktivity jako elektroencefalograf, ale vychází ze změn krevního zásobení mozku. Naměřený signál odpovídá změnám poměru paramagnetického deoxyhemoglobinu (deoxy-Hb) a diamagnetického oxyhemoglobinu (oxy-Hb). Označuje se jako BOLD signál (blood oxygenation level dependent – závislost míry okysličení krve).

Oxy-Hb neobsahuje žádný nepárový elektron a proto má nulový magnetický moment. Naproti tomu Deoxy-Hb obsahuje nepárové elektrony, díky kterým disponuje nenulovým magnetickým momentem. Magnetické vlastnosti odkysličené krve (obsahuje pouze deoxy-Hb) jsou o 20% větší než krve okysličené (pouze oxy-Hb).

Při aktivaci určité oblasti mozku dojde k lokálnímu nárůstu spotřeby energie. V dané oblasti se zvýší přítok okysličené krve. Prostorová lokalizace pomocí koncentrace okysličené krve je nepřesná, protože zvýšení průtoku je v mnohem větším nadbytku než spotřeba kyslíku a zaplavují se i okolní oblasti mozku. Při dopravení molekuly kyslíku na konkrétní místo dojde k jeho odpoutání od hemoglobinu a na jeho místo se naváže CO_2 (= přeměna oxy-Hb na deoxy-Hb). Paramagnetický deoxy-Hb má odlišnou susceptibilitu než okolní tkáň. Výsledkem je rapidně větší pokles transversální magnetizace, která způsobí zkrácení T_2^* relaxačního času. MR pulsní sekvence senzitivní na T_2^* relaxační čas měří větší MR signál v místech s větší koncentrací deoxy-Hb než v místech s větší koncentrací oxy-Hb. Bylo změřeno, že velikost tohoto rozdílu narůstá s rostoucím statickým homogenním magnetickým polem MRI tomografu s druhou mocninou [4].

V 90. letech 20. století pracovníci z Bell Laboratories pod vedením S. Ogawy označili nejcitlivějším měřicím algoritmem gradientními echo pulsy (GEPI, GE). Menší poměr signál šum pořizuje echo planární snímání (EPI, SE). Při zvýšení krevního toku bez zvýšení metabolismu a s ním svázané přeměny oxy-Hb na deoxy-Hb nejsou na T_2^* vážených snímcích zachyceny změny T_2^* časů, z čehož vyplývá, že změna T_2^* časů je pevně svázaná se změnou koncentrace paramagnetického deoxy-Hb. Při jejich měření na 1.5T MRI tomografu byl měřený nárůst signálu oproti klidovému stavu 3% [4].

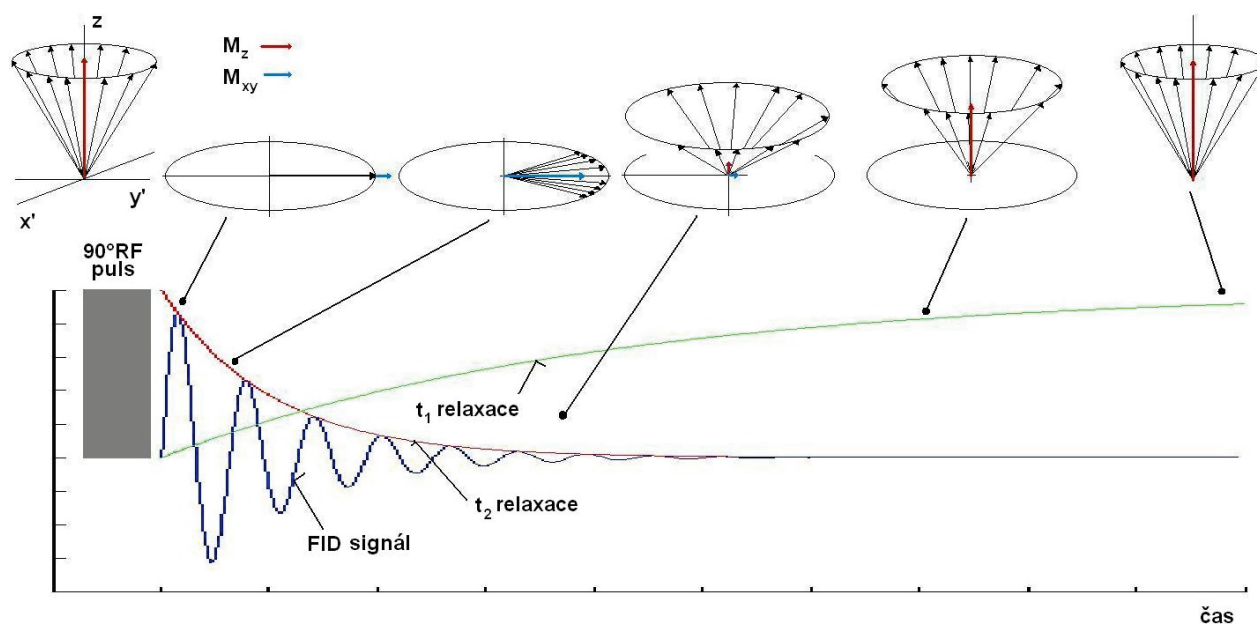
4.2 MRI měření

Zobrazovaný objekt je umístěn do silného homogenního magnetického pole. Molekuly s nenulovým magnetickým vektorem se zorientují ve směru vnějšího magnetického pole. Gradientními cívkami jsou generovány radiofrekvenční (RF) magnetické pulsy, které způsobí vychýlení vektorů magnetizace objektu. Po skončení pulsu nastává proces precese. Vychýlené vektory magnetizace se precesním pohybem navrací do původního stavu. Precese je zaznamenávána měřicími cívkami, z naměřených signálů (FID signál) jsou rekonstruovány 3D skeny.

Precesní pohyb popisují tzv. Blochovy rovnice [16]

$$M_x = e^{-\frac{t}{T_2} \cos(\omega_0 t)} , \quad M_y = e^{-\frac{t}{T_2} \sin(\omega_0 t)} , \quad M_z = M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) , \quad (4.1)$$

kde M_x , M_y a M_z jsou skalární složky vektoru magnetizace \mathbf{M} , M_0 je původní velikost magnetizace (vektor ve směru osy $z \Rightarrow$ velikost M_0 ve směru osy x i y je nulová) a ω_0 je frekvence precesního pohybu tzv. Larmorova frekvence. Larmorova frekvence závisí na vnějším magnetickém poli (B_0) a na typu atomového



Obr. 4.1: T1 a T2 relaxace po 90° RF pulsu [17]

jádra, které je popsáno gyromagnetickým poměrem (γ) [16,17].

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (4.2)$$

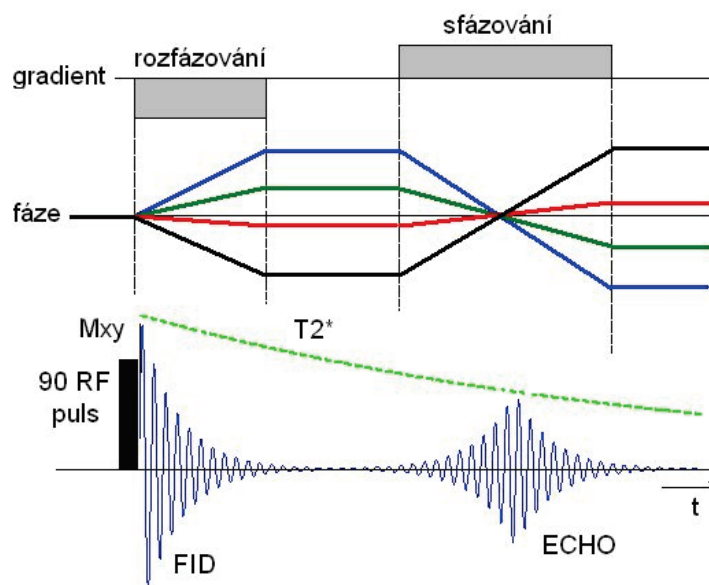
Kontrast obrazu vychází z tzv. relaxačních časů (T_1 , T_2). T_1 relaxační čas popisuje dobu, kdy se vektor magnetizace ve směru osy z navrátí na 63% své původní velikosti: $M_z = M_0$ (spin-mřížková interakce). V okamžiku ukončení RF pulsu mají všechny vektory magnetizace všech magneticky aktivních atomů stejný směr a fázi. Po ukončení pulsu nedochází jen k návratu vektorů magnetizace do původního stavu precesním pohybem, ale i k jejich rozfázování. Časový okamžik, kdy nabývá vektorová složka M_{xy} 37% své původní velikosti, označujeme jako T_2 (spin-spinová interakce). [Obr. 4.1] T_2 relaxace je způsobena vnitřními nehomogenitami atomů v zobrazovaném objektu. Na objekt působí současně i vnější nehomogenity. Jejich současné působení uvažují T_2^* vážené obrazy. T_2' ve vzorci reprezentuje T_2^* . T_3 je doba spin-spinové interakce způsobené vnějšími vlivy [16,17].

$$\frac{1}{T_2'} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_3} \quad (4.3)$$

4.2.1 Gradientní echo-planární snímání (GE)

Při RF buzení se používá 90° gradientního magnetického pole, které překlopí a sfázuje vektory magnetizace do roviny xy . Vektory se v rovině xy postupně rozfázují. Vektory setrvávají v rovině xy , protože gradientní pole je stále aktivní. V čase $TE/2$ se změnila polarita gradientního pole, které způsobí zpětné sfázování vektorů magnetizací. Po sfázování se vektory opět rozfázují (= tzv. gradientní echo). Tímto měřením se získávají T_2^* vážená data. Čas TE je doba mezi RF stimulem a rezonanční odezvou (echem) [16,17].

Výhodou GE je velmi rychlé snímání jednotlivých skenů, tudíž čas TR (= doba jednoho skenu) je velmi malý. U fMRI dat dnes trvá sken 32 řezů v rozlišení 64x64 pixelů na 1,5T MRI tomografu přibližně 3 s. Toto prostorové rozlišení se používá pro nasnímání BOLD signálu z celého objemu mozku. Čas TR limituje



Obr. 4.2: Gradientní echo-planární snímání [17]

časové rozlišení funkčních snímků. TR je manuálně možné zkrátit snížením množství řezu za cenu nasnímání neúplného objemu mozku. Na úkor horšího prostorového rozlišení se zlepší časové rozlišení [16,17].

4.2.2 Spin-echo snímání (SE)

Na počátku je vyslán 90° RF impuls gradientní cívkou, dojde ke sfázování vektorů magnetizace v rovině xy, vlivem nehomogenit atomů zobrazovaného objektu precesují různé atomy na odlišné frekvenci (rozfázování). V časový okamžik $TE/2$ vyslán 180° RF impuls, který zpětně sfázuje vektory, které se znovu rozfázují (echo). Kontrast snímků se rekonstruuje na základě T_2^* vážených snímků [16,17].

SE sekvence mají při pořizování fMRI snímků menší poměr signál / šum než GE snímání [4].

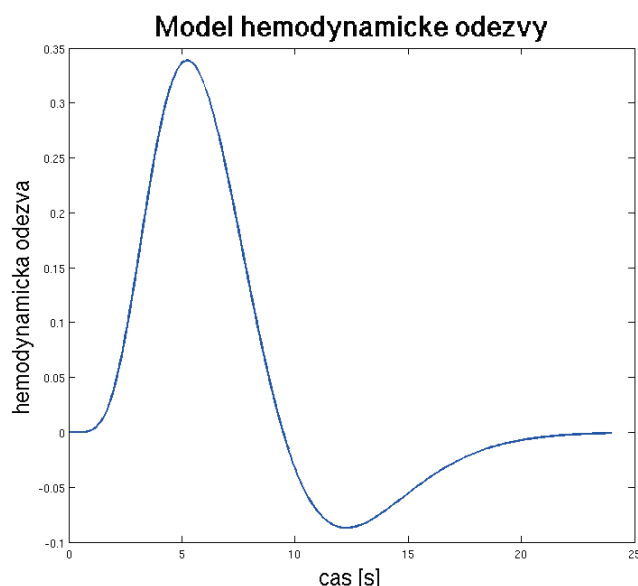
4.2.3 T1 vážené snímání

T1 vážené snímky se u fMRI dat používají k pořízení anatomického snímku mozku, na kterém jsou promítány výsledky funkčních T_2^* vážených funkčních dat. Anatomický snímek se pořizuje ve výrazně lepším prostorovém rozlišení (např. 160 sagitálních řezů v rozlišení 256×256 pixelů).

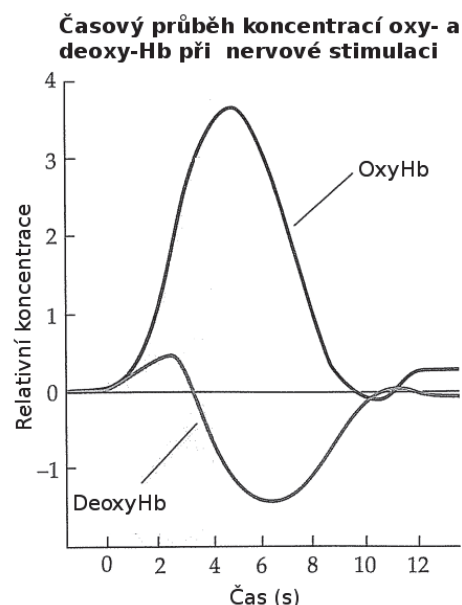
4.3 Hemodynamická odezva

FMRI snímání dat slouží k měření mozkové aktivity, MRI měření nekoresponduje přímo s aktivitou, ale se změnou výživy neuronů. Tyto děje nenastávají ve stejný okamžik. Časová závislost mezi neuronovou aktivitou a změnou v jeho metabolismu se nazývá hemodynamická odezva [4].

Během studií metabolismu glukosy nervovými buňkami byla naměřena časová závislost vzájemných relativních změn koncentrací oxy-Hb a deoxy-Hb na stimulovaných buňkách. Stimulace započala v čase 0 s a trvala 4 s. Relativní koncentrace 0 představuje klidovou isolinii koncentrací obou molekul. Naměřené výsledky reprezentují zpoždění změn koncentrací obou molekul od okamžiku neuronální aktivity. [Obr. 4.4] [4]



Obr. 4.3: Hemodynamická odezva po stimulaci jednotkovým impulsem



Obr. 4.4: Výměna O₂ a CO₂ v nervových buňkách [4]

Hemodynamická odezva (HRF – hemodynamic response function) popisuje změnu MR signálu zapříčiněnou neuronální aktivitou. Její časový průběh je závislý na nastavení stimulu a na konkrétní neuronální aktivitě v dané části mozku. Míra neuronální aktivity ovlivňuje amplitudu HRF a doba trvání ovlivní její šířku. [4] [Obr. 4.3]

Aktivita neuronu je děj trvající řádově stovky ms, odpověď v HRF je patrná až několik sekund po jejím počátku. Při měření MR signálu za použití stimulace, bývá vychýlení MR signálu ze základní isolinie naměřeno 2 s po stimulu. Maximum amplitudy vychýlení nastává v době okolo 5 s po stimulu (pík HRF), což koresponduje s experimentálně naměřenými daty popsány ke konci kapitoly 2.3. Po vymizení neuronální aktivity klesne BOLD signál pod základní isolinii a v pozvolném časovém intervalu se vyrovná [4].

Při déle trvající stimulaci vznikne skutečná hemodynamická odezva superpozicí modelů hemodynamické odezvy s počátkem v každém časovém okamžiku stimulace [4].

4.4 Návrh experimentu

Mozková aktivita je měřena pomocí BOLD signálu, který lze přímo ovlivňovat návrhem experimentu (= působení vnějších podmínek na měřenou osobu). Experiment může probíhat se stimulací / bez stimulace, v bdělém stavu / při spánku, se zavřenými / otevřenými očima,... Před každým experimentem je vyslovena teoretická hypotéza, která se snaží být experimenty objasněna a popsána [4].

Každý experiment popisují dva základní druhy proměnných (nezávislé a závislé). **Nezávislé proměnné** vychází z návrhu a průběhu experimentu. Např. Při vizuální stimulaci může být nezávislou proměnnou rozdělení objektů do skupin podle tvarů. Nebo při měření pozornosti se objekty dělí na budící a nebudící pozornost. **Závislé proměnné** poskytují různé důkazy pro nebo proti hypotéze. Hlavní závislou proměnnou jsou změny v BOLD signálu [4].

Volba druhu závislých a nezávislých proměnných v experimentu značně ovlivňuje výsledky statistické analýzy. Proměnné se dělí do dvou základních skupin na diskrétní a spojité. Diskrétní proměnné, jsou takové,

kteřé nabývají pouze omezeného počtu hodnot (např. pohlaví – pouze dvě hodnoty: muž a žena). Naproti tomu hodnota spojitě proměnné nabývá libovolné hodnoty. Většina statistických analýz předpokládá spojitá data. Diskrétní data mohou výrazně zkreslit výsledky, avšak ne vždy se bez nich lze obejít [4].

Působením různých nezávislých proměnných na stejné závislé proměnné se testuje správnost hypotézy. K testování hypotézy je třeba minimálně jedna nezávislá proměnná, která nabývá minimálně dvou hodnot, které různě ovlivňují závislou proměnnou [4].

Základním modelem experimentu je měření, kdy jsou přítomny dvě základní podmínky (experimentální a kontrolní), které působí v rozdílných časech. Sleduje se, jak která podmínka ovlivňuje změny v závislé proměnné. Pokud tyto dvě podmínky podávají víc než jednu rozdílnou odezvu, mohlo by existovat více než jedno vysvětlení výsledků experimentu. Takové podmínky přinášejí zavádějící výsledky, které nelze přímo popsat. Ideální řešení problému je najít zdroj rozdílných výsledků a vytvořit podle něj nové podmínky, které budou rozdílné odezvy na naměřenou závislou proměnnou jasně diskretizovat do vzájemně separovaných skupin [4].

Podle způsobu stimulace se experimenty dělí na dvě skupiny: block design a even-related design. U **block designu** se využívá střídání podmínek při měření, jejichž doba trvání je mnohem delší než hemodynamická odezva. Výhodou je snadná analyzovatelnost dat. Metoda je velmi robustní a dává jasné výsledky o jednoduchých paradigmatických změnách. Naproti tomu při **even-related** experimentu je pacient evokován náhodně několika různými velmi krátkými pulsy. Nastávají menší změny v BOLD signálu, ale i přesto je možné provádět složitější experimenty sledující aktivaci jednotlivých mozkových center. U obou skupin experimentů se musí stimulační funkce konvolovat s hemodynamickou odezvou [4].

Ve zbytku podkapitoly jsou uvedeny dva průběhy experimentů, se kterými se setkáte v dalším textu práce.

4.4.1 Resting-state data

Pacient v gantry MRI tomografu leží v klidu v bdělém stavu se zavřenýma očima, zatímco jsou pořizována fMRI data. U tohoto měření se simultánně měří EEG data, pacient by měl vykazovat výrazné α pásmo EEG signálu. Data se používají ke zkoumání souvislostí mezi EEG a fMRI daty.

4.4.2 Oddball experiment

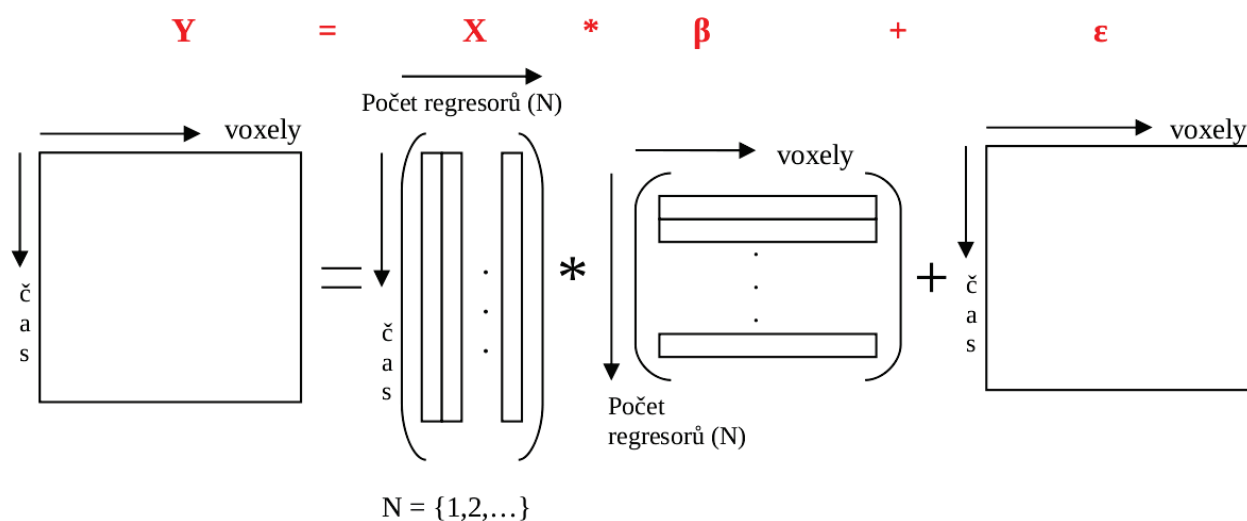
Pacient leží v klidu v gantry MRI tomografu. V libovolných časových okamžicích měření mu jsou použity vnější stimuly. Zpravidla bývají rozděleny do tří skupin.

Prvním typ stimulu je tzv. **target** neboli stimul, na který pacient aktivně reaguje. Reakce mohou být různé např. stisknout oznamovací tlačítko nebo si je jen pomyslně počítat. **Frequent** je druhý typ stimulu, který se objevuje častěji než target. Pacient na něj nemá nijak reagovat. **Distraktory** jsou třetí typ stimulu, které se nepodobají ani targetu, ani frequentu a zpravidla ani žádné dva distraktory nejsou stejné. Pacient na ně také reaguje pasivně jako u frequentů [18].

4.5 Předzpracování fMRI dat

Výstupem fMRI měření je sada T_2^* vážených skenů aktivity mozku a jeden T_1 vážený anatomický snímek s výrazně lepším prostorovým rozlišením. Funkční data vstupují do statistické analýzy obecného lineárního modelu. Protože podmínky při měření nejsou nikdy ideální, musí se před samotnou analýzou předzpracovat.

Nejprve se minimalizují pohybové artefakty ve funkčních snímcích zarovnáním všech skenů mozku. V



Obr. 4.5: Obecný lineární model - maticový zápis

dalším kroku je třeba funkční snímky registrovat s anatomickým snímkem. Aby mohla být provedena hromadná studie je snímky třeba znormalizovat na standardizovaný profil hlavy. V diplomové práci se používá normalizovaný systém soustavy souřadnic modelu hlavy označovaný MNI podle pracoviště jeho vzniku Montreal Neurological Institute. Posledním krokem předzpracování fMRI dat je konvoluce s maskou Gaussovského profilu, která zvyšuje normalitu v datech a potlačuje šum [18].

4.6 Obecný lineární model (GLM)

Předzpracovaná fMRI data vstupují do statistické analýzy obecného lineárního modelu mnohonásobné lineární regrese [4]

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n + \epsilon \quad (4.4)$$

Základní myšlenka regrese říká, že hodnota měřených dat (y) je přičtena dvěma zdrojům: modelu obsahujícímu lineární kombinaci regresorů (x_i) váhovaného váhou β_i a zbytkovému šumu v datech (ϵ). Regresor x_i představuje hypotetický faktor, který může a nemusí korespondovat s naměřenými daty (y). Váha β_i popisuje s jakou mírou data popsána regresorem x_i přispívají k celkové variabilitě dat. Váha β_0 představuje všechny faktory, které byly v průběhu experimentu konstantní. U fMRI dat je to hlavně základní isolinie intenzity BOLD signálu. Lineární regrese počítá váhy β_i metodou nejmenších čtverců tak, aby šumový signál ϵ byl co nejmenší [4].

Protože naměřená data se skládají několika naměřených funkčních skenů mozku v čase, obecný lineární model využívá maticového zápisu mnohonásobné lineární regrese, kde přibývá parametr časové závislosti. [Obr. 4.5] [4]

$$Y = X\beta + \epsilon \quad (4.5)$$

Řádky v maticích Y a ϵ představují jeden sken mozku, sloupce v modelové matici X reprezentují jeden regresor a řádek v matici β hodnoty vah statistických významností pro každý voxel pro jeden regresor.

4.6.1 Tvorba modelové matice (X)

Modelová matice by měla obsahovat informace o všech krocích, které výzkumníci provedli k zajištění

vysoké kvality dat přesností modelu, kterou zajistí co možná největší minimalizaci chybového signálu (ϵ). Modelová matice zpravidla obsahuje regresory nesoucí informace o tepové frekvenci, předzpracování fMRI dat (např. pohybové artefakty), průběhu stimulační funkce. V neposlední řadě musí obsahovat experimentální regresory popisující testovanou hypotézu (dvě skupiny: **kovariáty** a **indikátory**). Předpokládá se, že regresory obsahující průběh stimulace vyvolávají hemodynamické změny. Tento předpoklad se testuje, zda platí, či neplatí [4].

Kovariáty představují měřené spojité veličiny v čase (kvantitativní měření). Jelikož BOLD signál přímo koresponduje s hemodynamickou aktivitou, jejíž maximum je přibližně o 5 s opožděna od aktivity neuronální, musí se kovariáty konvolovat s hemodynamickou odezvou. Konvolované kovariáty jsou hotové regresory, které mohou být použity v modelové matici [4].

Indikátory jsou hodnoty diskrétní veličiny popisující kvalitativní členění. Jejich použití je v GLM méně časté, protože hůře interpretují variabilitu v datech než kovariáty, ale existují případy, kdy se bez nich nelze obejít. Indikátory popisují přechody mezi stavy, rasu pacienta, rozdělení populace podle pohlaví, věku, ... [4]

Regresory musí být vzájemně lineárně nezávislé, vzájemné korelační koeficienty musí být nízké. Pokud mezi sebou regresory vzájemně korelují, do modelové matice GLM je připuštěn pouze jeden z nich. Informace o vzájemném kladném či záporném korelačním koeficientu nesmí být opomenuta [4].

Regresory, které nenesou informaci o hypotéze, se nazývají přídavné regresory. Jejich funkce je přinášet do modelu doplňující informace o průběhu experimentu, tak aby byla co nejpresněji popsána variabilita v datech a model co nejvíce odpovídal realitě. Konkrétně se jedná např. o vektor nesoucí informaci o pohybových artefaktech. V průběhu MRI měření s časem roste intenzita základní isolinie BOLD signálu, bez regresoru nesoucí tuto informaci by byly výsledky lineární regrese zkreslené [4].

4.6.2 Kontrast funkčních snímků

Po lineární regresi nastává interpretace výsledků. Vypočtené hodnoty β vyjadřují míru příspěvku daného regresoru danému voxelu k naměřenému BOLD signálu. Při grafické interpretaci se na anatomickém snímku barevně vykreslují voxely s vysokou statistickou významností aktivity vztažené k zájmovým regresorům. Statistická významnost se testuje t-testem nebo F-testem. Hladina statistické významnosti je definována prahovou hodnotou p [4].

Hodnoty t-testu pro každý voxel (rovnice 4.6) se počítají jako součin transponovaného vektoru kontrastu fMRI snímku (c^T) s β hodnotami daného voxelu, vypočtenými v obecném lineárním modelu, dělený rozptylem σ , chyby v matici reziduí (ϵ) [4].

$$t = \frac{c^T \beta}{\sigma} \quad (4.6)$$

F-test je druhým možným přístupem testování statistické významnosti regresorů. Přístup se liší ve faktu, že F-test uvažuje míru vysvětlené variability skupiny regresorů v analýze. Touto metodou se dají testovat složitější modely. F-test není možné použít u obecného lineárního modelu, který v modelové matici obsahuje pouze jeden regresor.

Voxely, u kterých byla testem určena statistická významnost označují místa, kde existuje vysoká korelace mezi daným regresorem či skupinou regresorů a BOLD signálem. Zároveň pravděpodobnost, že mezi sebou vztah regresorů definovaný kontrastem a označená místa aktivity nesouvisí, je menší než prahová hodnota p [4].

Kladný kontrast reprezentuje hledání pozitivní korelace, záporný kontrast hledá negativní korelaci. Pokud

jsou v analýze přítomny dva regresory, kontrast u prvního se nastaví kladný a u druhého záporný, potom voxely označující aktivitu reprezentují oblasti mozku, kde nastal významný rozdíl BOLD signálu mezi prvním a druhým regresorem. Při nastavení nenulového kontrastu u více než jednoho regresoru je vhodné nastavit kontrasty tak, aby celková suma kontrastů byla 0, která koresponduje s nulovou hypotézou, že experimentální manipulace nemá na výsledky žádný efekt [4].

Výsledky statisticky významných korelací určených testováním se zobrazují jako grafické výstupy, tzv. statistické parametrické mapy v MNI prostoru. Mapy představují šedotónový obraz ve třech řezech, kde stupeň šedi reprezentuje počet aktivních voxelů v hloubce daného řezu (tzv. MIP metoda neboli Maximum Intensity Projection) [4,19]. Grafická podoba statistických parametrických map je uvedena v kapitolách 8 a 9.

4.6.3 Určení prahové hodnoty

Protože data jsou při statistickém zpracování mnohonásobného porovnání silně zatížena Gassovským šumem, musí se prahová hladina významnosti p volit velmi nízká. Hodnota p je primárně závislá na dvou faktorech: na typu chybového signálu, který má být vyloučen a na počtu použitých nezávislých testů. Počet nezávislých testů koresponduje s počtem voxelů [4].

Při interpretaci výsledků aktivity vznikají dva typy chyb. Typ I.: voxely, které nejsou aktivní jsou zobrazeny jako aktivní. Typ II.: voxely, které byly aktivní nejsou zobrazeny. Hodnota p musí být zvolena tak, aby ideálně obě chyby byly nulové. V praxi jde zpravidla vždy o kompromis [4].

Nejběžněji používanou metodou výpočtu prahové hodnoty p je tzv. Bonfferoniho korekce (FWE = familywise error rate) [4]:

$$p_{bon} = \frac{p}{V} , \quad (4.6)$$

kde p vyjadřuje maximální možné procento chyby typu I mezi voxely ($p = 0.01 \Rightarrow$ méně než 1% voxelů zatíženo chybou typu I). V reprezentuje počet nezávislých testů neboli počet voxelů. Tato metoda určení prahové hodnoty sice velmi účinně eliminuje chybu typu I, ale velmi dramaticky zvýší pravděpodobnost chyby typu II [4].

5. EEG-fMRI analýza

Ke společné EEG-fMRI analýze se používá obecný lineární model (viz 4.6) jako u samostatných fMRI dat. Do modelové matice vstupují regresory vytvořené z EEG dat. Tímto krokem dochází ke sloučení informací pořízených z obou modalit měření. Jelikož fMRI data jsou jednou naměřena (viz 4.2) a předzpracována (viz 4.5) v zásadě pevně daným a neměnným způsobem, stává se limitujícím faktorem výsledku EEG-fMRI analýzy úspěšnost odstranění artefaktů z EEG dat (gradientní, fyziologické,...) [1,3], (viz 3.4, 3.6.1) a metoda zpracování EEG dat.

V praxi se používají různé metody selekce užitečné informace z EEG dat. Jednou z metod je analýza výkonového spektra v daném frekvenčním pásmu. Tento přístup prokázal u resting-state simultánních EEG-fMRI dat negativní korelaci mezi α pásmem EEG signálu a BOLD signálem převážně v okcipitálních oblastech, částečně ve frontálních a fronto-parietálních [20,21,22,23,24]. V publikacích [22,23,24] vychází pozitivní korelace mezi α pásmem EEG signálu a BOLD signálem v thalamu.

U experimentů se stimulací je možné detekovat a analyzovat tzv. vlnu P300, která se v EEG signálu objevuje s amplitudou výchylky cca 300ms po stimulaci. Tento přístup se použil v publikaci [25], kde byly navrženy 2 obecné lineární modely. Jeden obsahoval 3 regresory, které nesly informaci o amplitudě vlny P300, druhý 3 regresory, které vyjadřovaly zpoždění vlny P300. Byly detekovány oblasti mozku s korelací mezi EEG regresory a BOLD signálem.

Rekonstrukce mozkové aktivity z EEG signálu modelem EEG Source Reconstruction [26] je další možnost přístupu k EEG signálům. Metoda řeší inverzní problém, z naměřených EEG dat zpětně rekonstruuje oblasti mozkových center, kde naměřená mozková aktivita vznikla. Rekonstrukcí je možné pořídit aktivační mapy mozku s lepším časovým rozlišením než z MRI tomografu. Výsledné aktivační mapy je možné mezi sebou kvalitativně i kvantitativně porovnat mimo GLM [27] nebo vytvořit regresor z výstupu EEG Source Reconstruction, který vstoupí do GLM [28].

Mezi nejnovější přístupy k EEG-fMRI datům rozvíjejících se v posledních letech je analýza pomocí modelů užívající Bayesovu podmíněnou pravděpodobnost [29,30] nebo analýzu nezávislých komponent signálu (ICA) [31,32,33].

Během tvorby diplomové práce byl realizován software *EEG Regressor Builder*, který vytváří EEG regresory pomocí časové změny výkonu daného spektrálního rozsahu harmonických složek EEG signálu (viz 3.6). Regresory vstupují do obecného lineárního modelu spolu s fMRI daty počítaného softwarem SPM8 (*Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre UK*). Software byl testován na datech vizuálního oddball experimentu (viz 4.4.2) a výsledky jsou srovnány s výsledky resting-state dat (viz 4.4.1) analyzovaných stejnou metodou [20,21,22,23,24] v následujícím textu práce.

6. EEG Regressor Builder

Program EEG Regressor Builder vznikl za účelem automatizované EEG-fMRI analýzy. I když softwarový balík SPM8 obsahuje funkce pro analýzu fMRI i EEG dat, na společné sloučení simultánních dat není koncipován [19]. EEG Regressor Builder slouží ke zpracování předzpracovaných EEG dat (kap. 3.6.1) z podoby časových průběhů elektrických napětí mezi zkoumanými elektrodami a referenční elektrodou do formy regresoru, vstupujícího do výpočtu obecného lineárního modelu programem SPM8.

Jelikož je software SPM8 grafickou a skriptovou nadstavbou programovacího prostředí MATLAB, byl i EEG Regressor Builder vytvořen v tomto jazyce. K zajištění funkčnosti EEG Regressor Builderu na počítači uživatele je nutné mít nainstalován i programový balík SPM8, neboť software využívá některých funkcí. Například se jedná o funkci *spm_eeg_convert.m*, která slouží k transformaci surových EEG dat naměřených MRI kompatibilním elektroencefalografem BrainVision 2.0 (*soubory *.vhdr; *.dat*) do datového souboru používaného v prostředí MATLAB (**.mat*). Program SPM8 je dostupný volně ke stažení. Instalace je možná na operační systémy Windows, Linux a MacOS [19].

EEG Regressor Builder se skládá ze tří oddělených programových celků (grafické rozhraní programu, dávkový mód a výpočetní funkce). Dávkový mód je spouštěcí skript výpočetních algoritmů, pomocí kterého je možné analyzovat hromadně skupinu pacientů. Výpočetní funkce pracují nezávisle na grafickém rozhraní i dávkovém módu, proto mohou být spouštěny oběma přístupy. Výstupem výpočetních algoritmů je na disku uložený dávkový soubor s výsledky, které jsou členěné do datové struktury programu SPM8. Po spuštění balíku SPM8 se načte dávkový soubor a následující zbytek analýzy až po interpretaci výsledků se počítá zde.

6.1 Výpočet EEG regresorů

EEG Regresor Builder počítá EEG regresory jako vektor časových změn výkonu EEG signálu vzhledem k dobám snímání jednotlivých fMRI snímků při simultánním EEG-fMRI měření v zadaných frekvenčních pásmech zájmu pro vybrané elektrody. Průběh výpočtu je znázorněn blokovým schématem na **obrázku 6.1**, jednotlivé výpočetní kroky jsou popsány v následujícím textu.

EEG signál z každé vybrané elektrody se v časové oblasti dělí na úseky o délkách odpovídající době snímání jednoho fMRI skenu (TR čas) [viz Obr. 6.1, *blok Epochování EEG signálu na sekce*; Obr. 6.2]. Uživatel má na výběr ze tří možností volby délky okna: TR, TR/2 a TR/4. Zmenšováním délky okna se snižuje degradace časového rozlišení EEG signálu při tvorbě regresoru. Na obrázku 6.2 je vidět, jak se liší výpočet hodnoty výkonu EEG signálu k danému fMRI snímku (= jeden vzorek regresoru) v závislosti na délce okna.

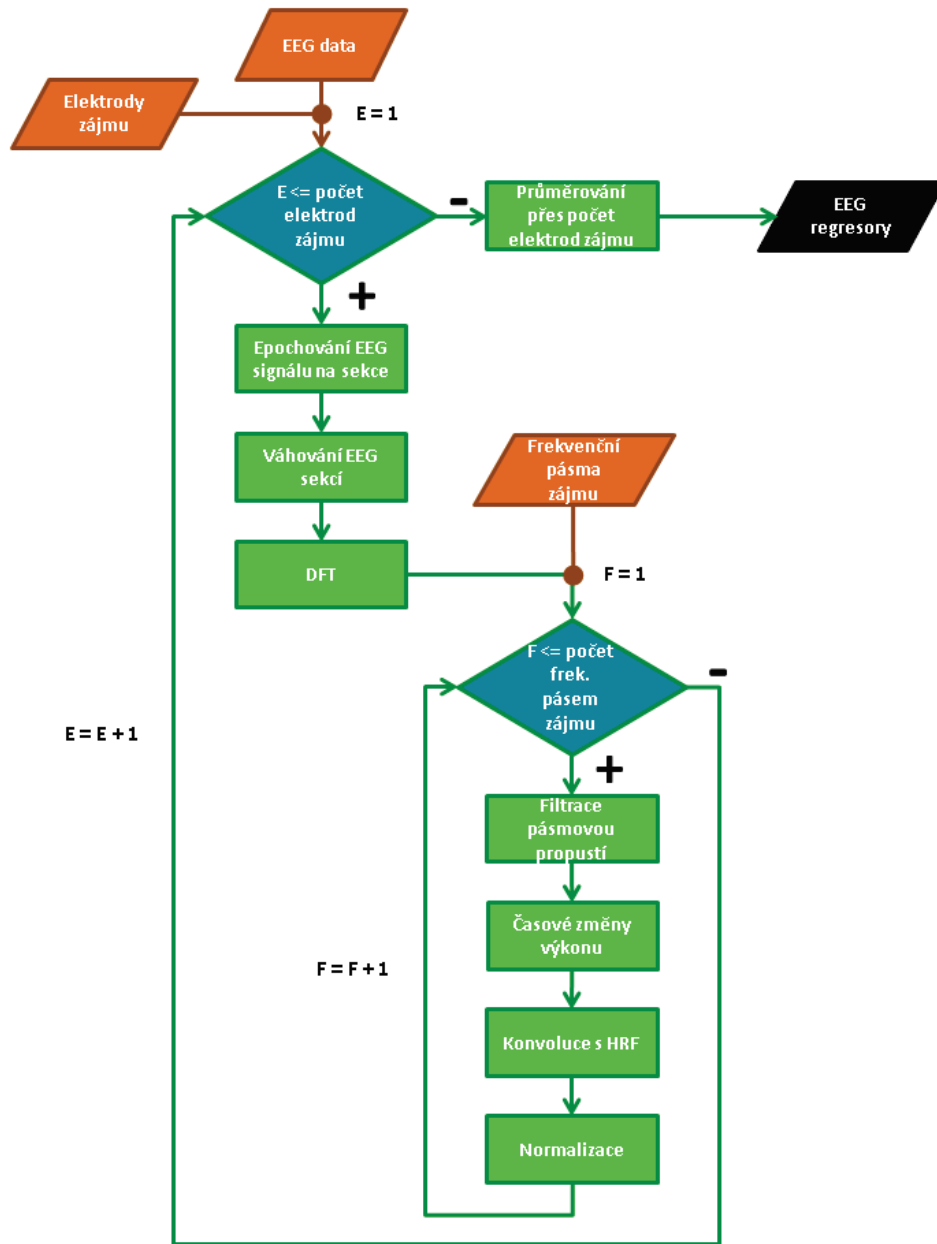
Pokud má okno délku TR, odpovídá vypočtená hodnota P přímo výkonové hodnotě regresoru pro daný fMRI sken [viz Obr. 6.2(a)]. Je-li u jednoho měření nasnímáno Y funkčních skenů, vznikne pro velikost délky okna TR vektor Y výkonových P hodnot (= EEG regresor).

Zkrátí-li se okno na TR/2, nasnímaných funkčních skenů zůstává Y , vypočítá se výkonová hodnota regresoru pro i -tý fMRI sken podle následujícího vzorce:

$$i \in \{1, 2, \dots, Y-2\}$$

$$P_i = 0,5 \cdot P_1 + P_2 + 0,5 \cdot P_3 \quad (6.1)$$

Hodnota výkonu P_3 pro výsledný P_i výkon je P_1 hodnotou pro následující hodnotu výkonu P_{i+1} [viz Obr. 6.2(b)].



Obr. 6.1: Blokové schéma EEG Regressor Builderu

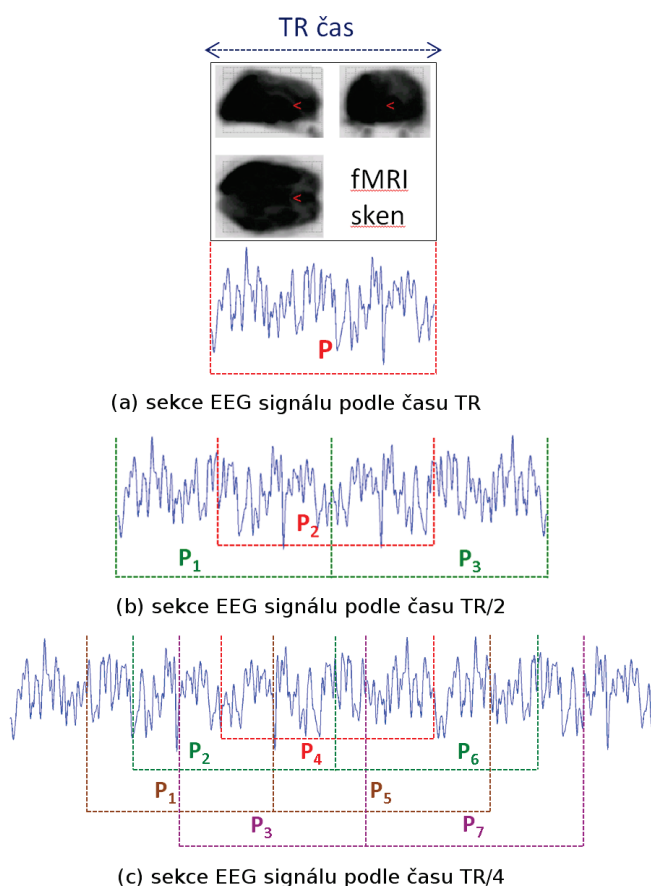
Vektor EEG regresoru pro délku okna TR/2 je o 2 vzorky kratší než počet nasnímaných fMRI snímků, protože pro první a poslední fMRI sken neexistuje dostatek nasnímaného simultánního EEG signálu k výpočtu výkonové P hodnoty. Proto se tyto funkční snímky pro tento okna musí vyřadit z analýzy.

Obdobně jako pro délku okna TR/2 se počítá výkonová hodnota při délce TR/4:

$$i \in \{1, 2, \dots, Y - 2\}$$

$$P_i = 0,25 \cdot P_1 + 0,5 \cdot P_2 + 0,75 \cdot P_3 + P_4 + 0,75 \cdot P_5 + 0,5 \cdot P_6 + 0,25 \cdot P_7 \quad (6.2)$$

Hodnoty výkonů P_5 , P_6 a P_7 pro výsledný P_i výkon jsou P_1 , P_2 a P_3 hodnoty pro následující hodnotu výkonu P_{i+1} [viz Obr. 6.2(c)]. Stejně jako délky okna TR/2 i zde se musí první a poslední funkční snímek



Obr. 6.2: Členění EEG signálu na sekce

vyřadit z analýzy, protože pro ně data neobsahují dostatek simultánního EEG signálu.

Určení výkonových hodnot z naepochovaných sekcí EEG signálu v časové oblasti předchází řada výpočetních kroků [viz Obr. 6.1]. Kroky analýzy EEG signálu popsané v následujícím textu se dějí pro každou sekci EEG signálu separátně zvlášť.

Každá sekce EEG signálu se v dalším kroku zpracování váhuje váhovacím oknem [viz Obr. 6.1, *blok Váhování EEG sekcí*]. Software poskytuje na výběr šest druhů oken: Bartlettovo, Blackmanovo, Flat Top, Hamingovo, Hannovo a Rectangular [34]. Jejich matematický popis najdete v tabulce 6.1.

Naváňované sekce EEG signálů jsou diskrétní Fourierovou transformací převedeny z časové do frekvenční oblasti [viz Obr. 6.1, *DFT*, kapitola 3.6.2]. Ve spektrální oblasti se metodou nulování spektrálních čar vyfiltruje každé zkoumané frekvenční pásmo zájmu z nefiltrovaného originálu [viz Obr. 6.1, *blok Filtrace pásmovou propustí*].

Pro každou sekci se vypočte absolutní (3.4) nebo relativní (3.5) hodnota výkonu signálu, podle toho, jaký druh výkonu uživatel zadá při nastavení procesu výpočtu [viz Obr. 6.1, *blok Časové změny výkonů*]. Pokud výpočet probíhá s hodnotou epochovacího času EEG signálu TR, stávají se vypočtené výkonové hodnoty přímo prvky regresorového vektoru. Pokud bylo požadováno pro epochování lepší časové rozlišení (TR/2 nebo TR/4), dopočítají se výkonové hodnoty EEG regresoru podle vzorce (6.1), respektive (6.2).

Pro časové srovnání naměřené mozkové aktivity pomocí signálů EEG a BOLD se regresorový vektor výkonů konvoluje s hemodynamickou odezvou (HRF) [viz kapitola 4.3; Obr 6.1, *blok Konvoluce s HRF*].

Tab. 6.1: Váhovací okna signálu v EEG Regressor Builderu [34]

Typ okna	Rovnice
Bartlettovo	$w(n) = \frac{2n}{N} \quad 0 \leq n \leq \frac{N}{2}$ $w(n) = 2 - \frac{2n}{N} \quad \frac{N}{2} \leq n \leq N$ (6.3)
Blackmanovo	$w(n) = 0,42 - 0,5 * \cos\left(2\pi \frac{n}{N}\right) + 0,08 \cos\left(4\pi \frac{n}{N}\right), \quad 0 \leq n \leq N$ (6.4)
Flat Top	$w(n) = a_0 - a_1 \cos\left(\frac{2\pi n}{N}\right) + a_2 \cos\left(\frac{4\pi n}{N}\right) - a_3 \cos\left(\frac{6\pi n}{N}\right) + a_4 \cos\left(\frac{8\pi n}{N}\right), \quad 0 \leq n \leq N$ $a_0 = 0,21557895 \quad a_1 = 0,41663158 \quad a_2 = 0,277263158$ $a_3 = 0,083578947 \quad a_4 = 0,006947368$ (6.5)
Hammingovo	$w(n) = 0,54 - 0,46 \cos\left(2\pi \frac{n}{N}\right), \quad 0 \leq n \leq N$ (6.6)
Hannovo	$w(n) = 0,5 \left(1 - \cos\left(2\pi \frac{n}{N}\right)\right), \quad 0 \leq n \leq N$ (6.7)
Rectangular	$w(n) = 1, \quad 0 \leq n \leq N$ (6.8)

N ... počet vzorků epochy EEG signálu

Posledním krokem zpracování výkonového EEG regresoru pro dané frekvenční pásmo a danou elektrodu zájmu je normalizace dat [viz Obr. 6.1, blok *Normalizace*], která probíhá odečtením průměrné hodnoty a podílem se směrodatnou odchylkou [35].

$$P_i = \frac{P_i - \bar{P}}{\mu} \quad (6.9)$$

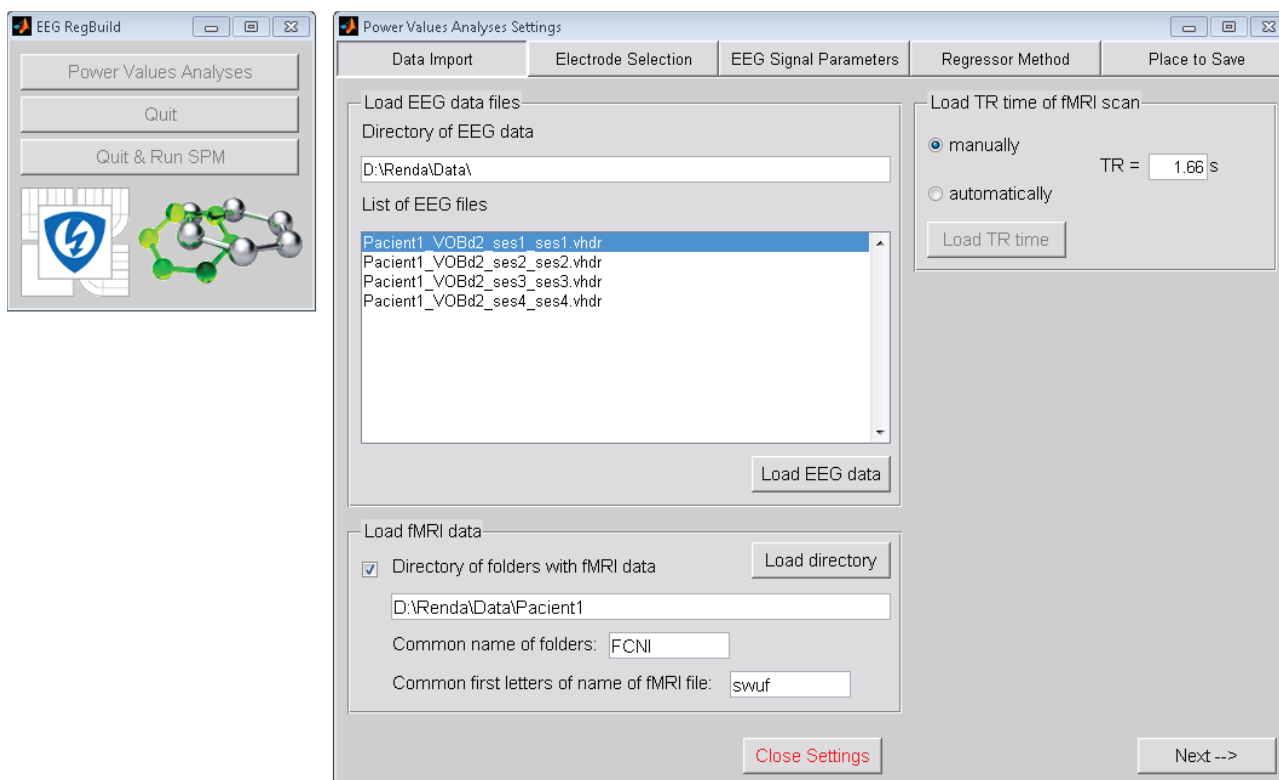
$$\mu = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (P_i - \bar{P})^2}{n-1}} \quad (6.10)$$

Jakmile se kroky tohoto postupu spočítají pro všechna zadaná frekvenční pásma a všechny elektrody zájmu, výkonové regresory se v každém zadaném frekvenčním pásmu zprůměrují přes zadané elektrody. Pro každé zadané frekvenční pásmo tak tedy vznikne jeden finální výkonový EEG regresor [viz Obr. 6.1, blok *Průměrování přes počet elektrod zájmu*].

6.2 Ovládání pomocí grafického rozhraní

Aby se software stal dostupný co možná nejširší komunitě uživatelů zabývajících se simultánním EEG–fMRI měřením, bylo kompletní grafické rozhraní vytvořeno v anglickém jazyce. V České republice nyní existuje pouze jediné pracoviště, kde zadanou problematiku studují (1. neurologická klinika FN u Sv. Anny v Brně). Anglická verze byla s jejími pracovníky konzultována a odsouhlasena.

Pomocí grafického rozhraní EEG Regressor Builderu se nastavují veškeré parametry potřebné k vytvoření



Obr. 6.3: EEG Regressor Builder - karta Data Import

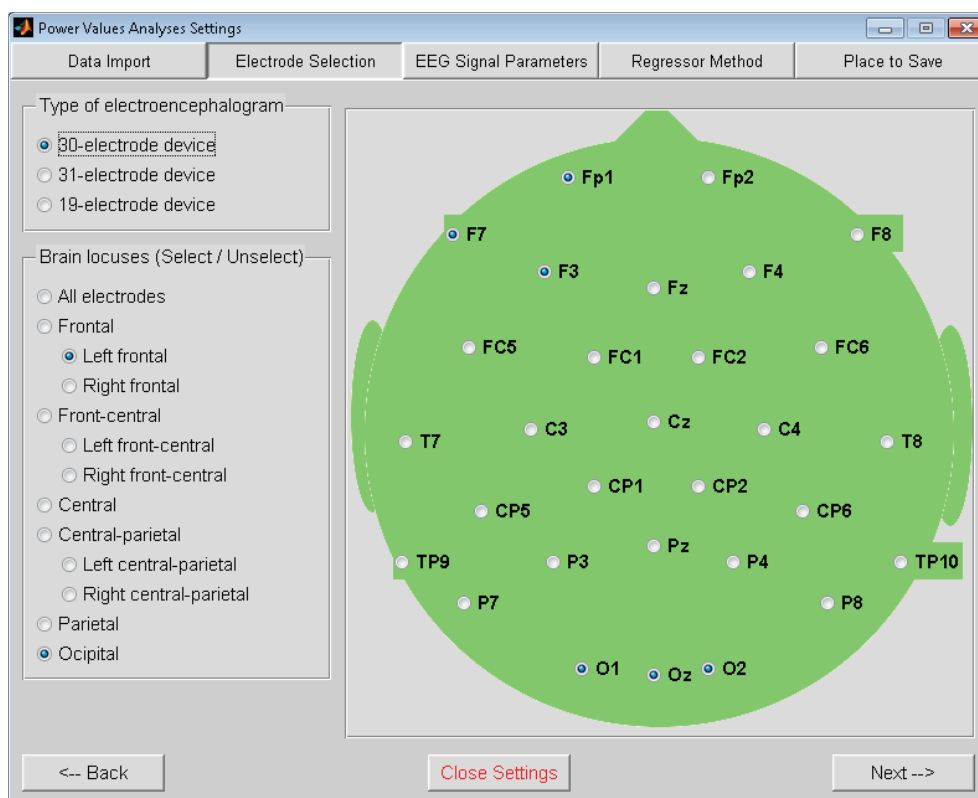
dávkového souboru s EEG regresory členěného do datové struktury užívané softwarem SPM8. Kompletní nastavení analýzy je rozděleno do pěti záložkových karet (*Data Import*, *Electrode Selection*, *EEG Signal Parameters*, *Place to Save*) [viz Obr. 6.1]. Mezi kartami se listuje pomocí tlačítek další (*Next* →) a zpět (← *Back*) nebo klikáním na jednotlivé karty. Grafické rozhraní si drží v paměti poslední nastavení všech parametrů na všech kartách až do okamžiku spuštění analýzy [viz Obr. 6.3-6.8]

Na kartě *Data Import* se nastavují naměřená vstupní data od jednoho pacienta určená k analýze. K sestrojení EEG regresoru program potřebuje znát názvy souborů simultánních EEG dat, cestu k nim (*panel Load EEG data files*) a dobu trvání jednoho funkčního skenu mozku (*panel Load TR time of fMRI scan*) [viz Obr. 6.3].

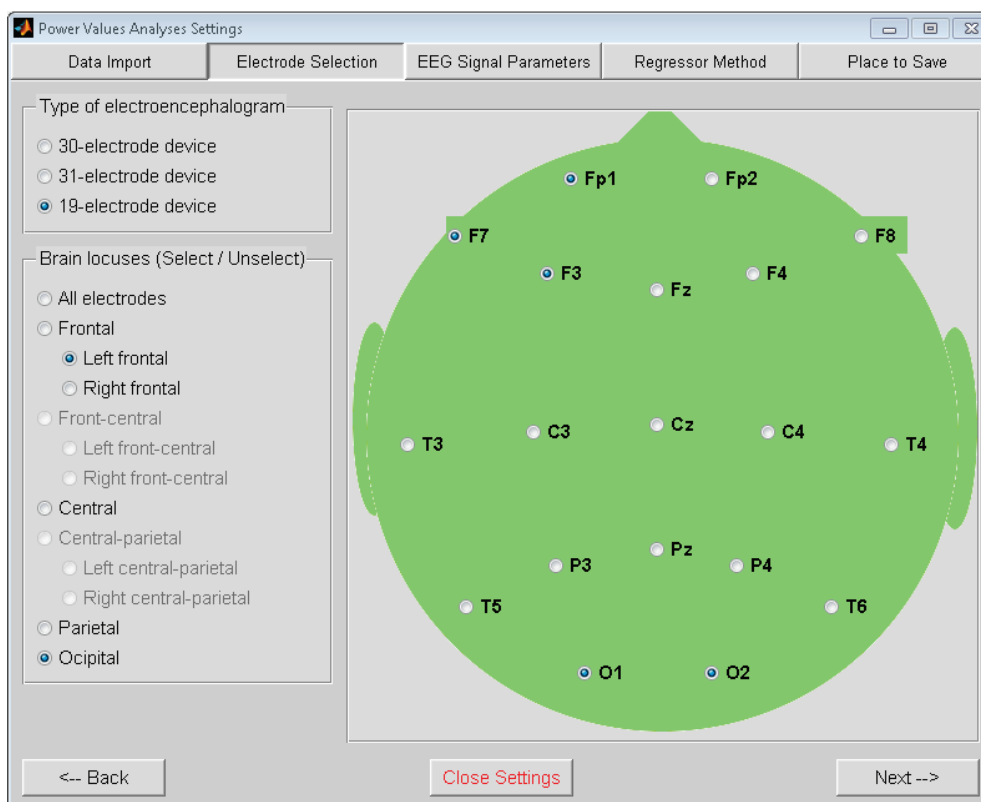
Zadávací protokol EEG dat předpokládá, že EEG data jednoho pacienta jsou uložena ve stejné složce [viz Obr. 6.3 *Directory of EEG data*]. Ukázková data na obrázku 6.3 obsahují data pořízená ze 4 oddělených měření nasnímaných bez přestávky (tzv. sessions). Pokud uživatel při ukládání naměřených EEG dat pro jednotlivá měření dodrží hierarchicky „logické“ řazení v názvech (např. 1, 2, 3, 4 nebo a, b, c, d), potom se mu soubory po načtení EEG Regressor Builderem automaticky seřadí ve vzestupném pořadí, při libovolné posloupnosti zadávání. EEG data je možné zadat ve formátech, které umožní program SPM8 funkci *spm_eeg_convert.m* zkonvertovat do formátu **.mat* (např. datový formát MRI kompatibilního elektroencefalografu BrainVision **.vhdr*). Druhou možností je zadávat funkcí *spm_eeg_convert.m* zkonvertovaná data. Načítání zkonvertovaných dat je výrazně rychlejší než konverze s následným načtením.

TR čas se zadává manuálně nebo se automaticky načítá z hlavičky jednoho nepředzpracovaného funkčního skenu mozku (*datové formáty: *.nii, *.hdr, *.dicom*) [viz Obr. 6.3]. Po zahájení předzpracování fMRI dat programem SPM8 informace z hlavičky o TR čase zmizí.

Protože byl EEG Regressor Builder vytvořen k automatizované tvorbě dávkového souboru s EEG



Obr. 6.4: EEG Regressor Builder - karta Electrode Selection: 30-elektrodová čepice



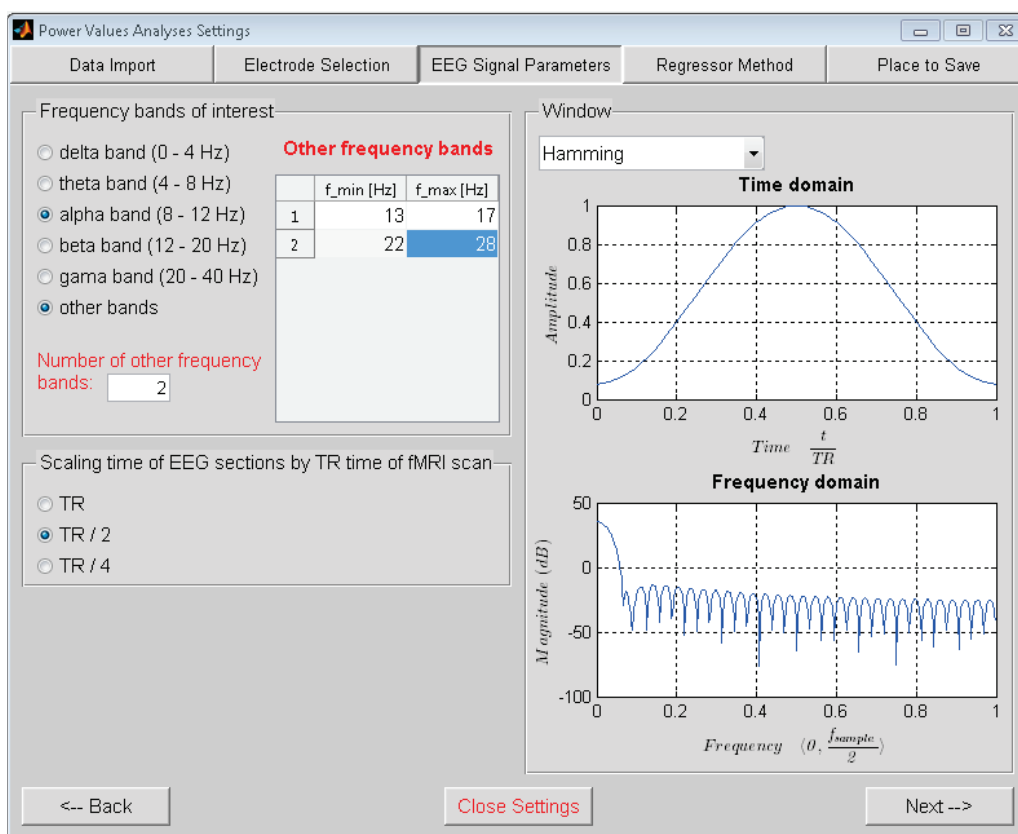
Obr. 6.5: EEG Regressor Builder - karta Electrode Selection: 19-elektrodová čepice

regresory, byl na první kartu programu (*Data Import*) přidán panel k načtení fMRI dat (*Load fMRI data*) [viz viz Obr. 6.3]. Pomocí zaškrtnutí tlačítka má uživatel možnost rozhodnout se, zda chce do dávkového souboru přivést fMRI data pomocí EEG Regressor Builderu či nikoliv. Pro výpočet EEG regresorů tento krok není nezbytný. Ve srovnání se zadáváním fMRI dat programem SPM8 ale určitě usnadní práci. Na druhou stranu tento systém výběru dat nemusí vyhovovat každému uživateli, proto existuje možnost volby.

Na druhé kartě (*Electrode Selection*) se vybírají elektrody zájmu, ze kterých se budou analyzovat EEG signály. *Panel Type of electroencephalogram* poskytuje zobrazení rozložení elektrod na hlavě pro tři typy EEG čepic. Rozložení se vykresluje na schematickém zeleném rastru hlavy [viz Obr 6.4, Obr 6.5]. Označení či odznačení symbolické elektrody v rastru je senzitivní na aktivní klikání myši. Signály z označených elektrod vstupují do výpočtu EEG regresorů. Pro usnadnění výběru elektrod slouží *panel Brain Locuses (Select / Unselect)*, který automaticky označí nebo odznačí elektrody korespondující se zadanou oblastí povrchu hlavy [Obr 6.4, Obr 6.5]. Automaticky označené i odznačené elektrody má uživatel vždy možnost manuálně předefinovat.

Po výběru elektrod zájmu se nastavují parametry zpracování EEG signálu (*karta EEG Signal Parameters*) [Obr 6.6]. Jak je z obrázku vidět, jedná se o frekvenční pásma zájmu EEG signálu (*panel Frequency bands of interest*), hodnotu epochovacího času EEG signálu (*panel Scaling time of EEG sections by TR time of fMRI scan*) a výběr typu váhovacího okna (*panel Window*).

Panel pro volbu frekvenčních pásem zájmu obsahuje seznam několika předdefinovaných frekvenčních pásem publikovaných v literaturách jako významné pro různé stavy bdění či spánku (viz kapitola 3.5). Pokud uživatel požaduje jiné rozčlenění frekvenčních pásem, zadefinuje si ve vedlejší tabulce jeho vlastní libovolný počet frekvenčních pásem zájmu.

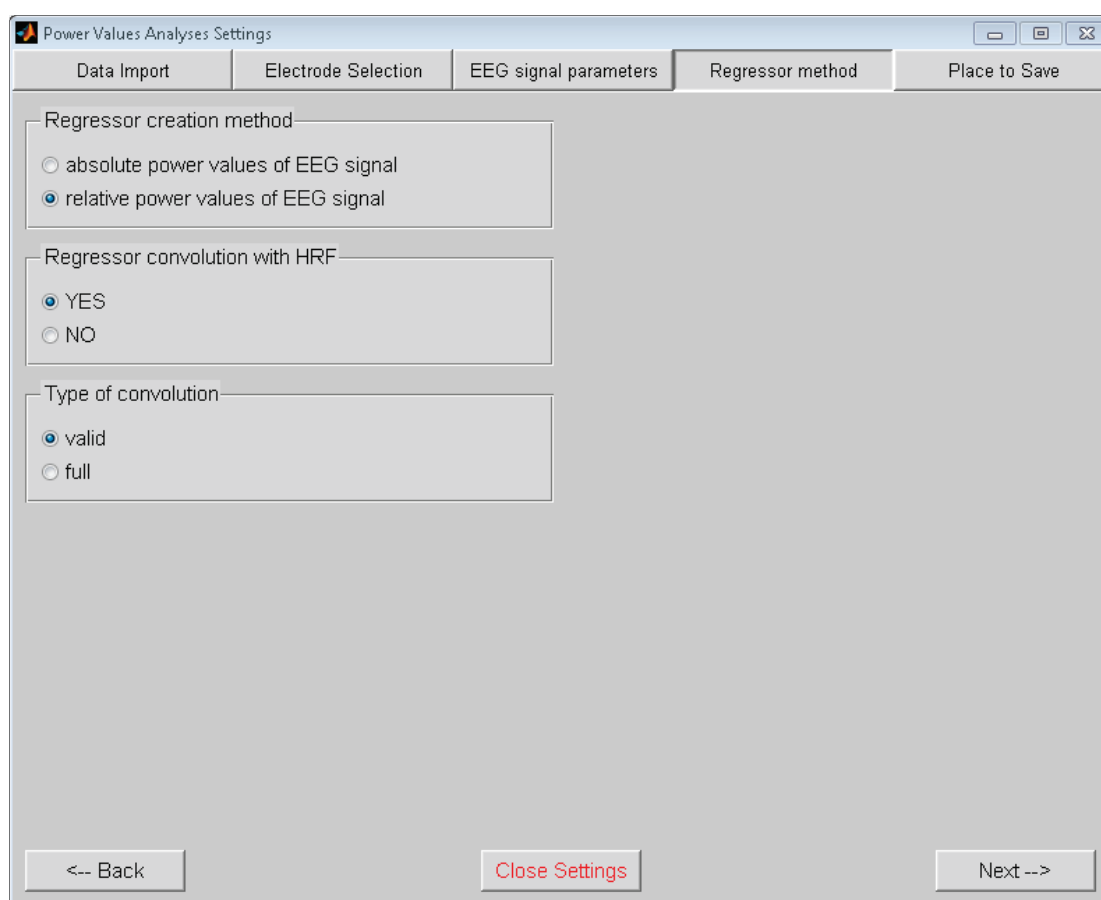


Obr. 6.6: EEG Regressor Builder - karta EEG Signal Parameters

Při volbě daného typu váhovacího okna v panelu Window se uživateli vykreslí jeho podoba v časové oblasti a frekvenční přenos na polovině vzorkovací frekvence. Oba grafy mají uživateli sloužit pouze jako orientační zpětná vazba pro základní náhled na spektrální vlastnosti zvoleného okna, protože grafy jsou vykreslovány pouze z napevno zadaných 64 vzorků signálu.

Dynamické měnění váhovacího okna se nepreferovalo, protože by zbytečně zdržovalo chod programu. Programovací jazyk MATLAB není ke grafickým úlohám přímo optimalizován a ze zkušeností je známo, že většina grafických funkcí zásadně zpomaluje rychlost výpočtů. Z tohoto pohledu se zdá uživatelsky přívětivější jednoduchý a plynulý chod grafického rozhraní s nahrubo navzorkovaným signálem pro náhled váhovacího okna. Pro získání základní informace o okně je to dostatečné a pro rutinní práci připravování EEG regresorů i praktičtější. Navíc jak bude ukázáno v dalším textu práce, volba váhovacího okna není tak signifikantní parametr nastavení, který by úplně pozměnil či výrazně zkreslil výsledky EEG–fMRI analýzy.

Na kartě *Regressor Method* [viz Obr. 6.7] se nastavuje zda bude EEG Regressor Builder vytvářet regresory z absolutních (3.4) či relativních (3.5) hodnot výkonů a zda uživatel chce či nechce výsledky konvolovat s hemodynamickou odezvou (viz kapitola 4.3). Pokud zvolí ano, má možnost volit mezi *validní a úplnou konvolucí*. Při volbě *validní* konvoluce je EEG regresor tvořen pouze hodnotami výkonu bez přechodových jevů konvoluce. To znamená, že uživatel poté musí ze společné EEG–fMRI analýzy vyřadit tolik prvních fMRI snímků, kolik vzorků obsahovala impulsní charakteristika hemodynamické odezvy. Druhou možností pro uživatele zůstává zvolit parametr *full*, kdy se nepřipraví o první fMRI snímky z měření ale za cenu zkreslení prvních vzorků EEG regresoru přechodovými jevy konvoluce. Proto je tento krok volby na uživateli, jeho úvaze a charakteru dat, která má nasnímaná. Při velkém počtu fMRI snímků na měření mu nemusí vyřazení pár snímku ze statistické analýzy vadit, pokud ale obsahovalo měření snímků málo, může



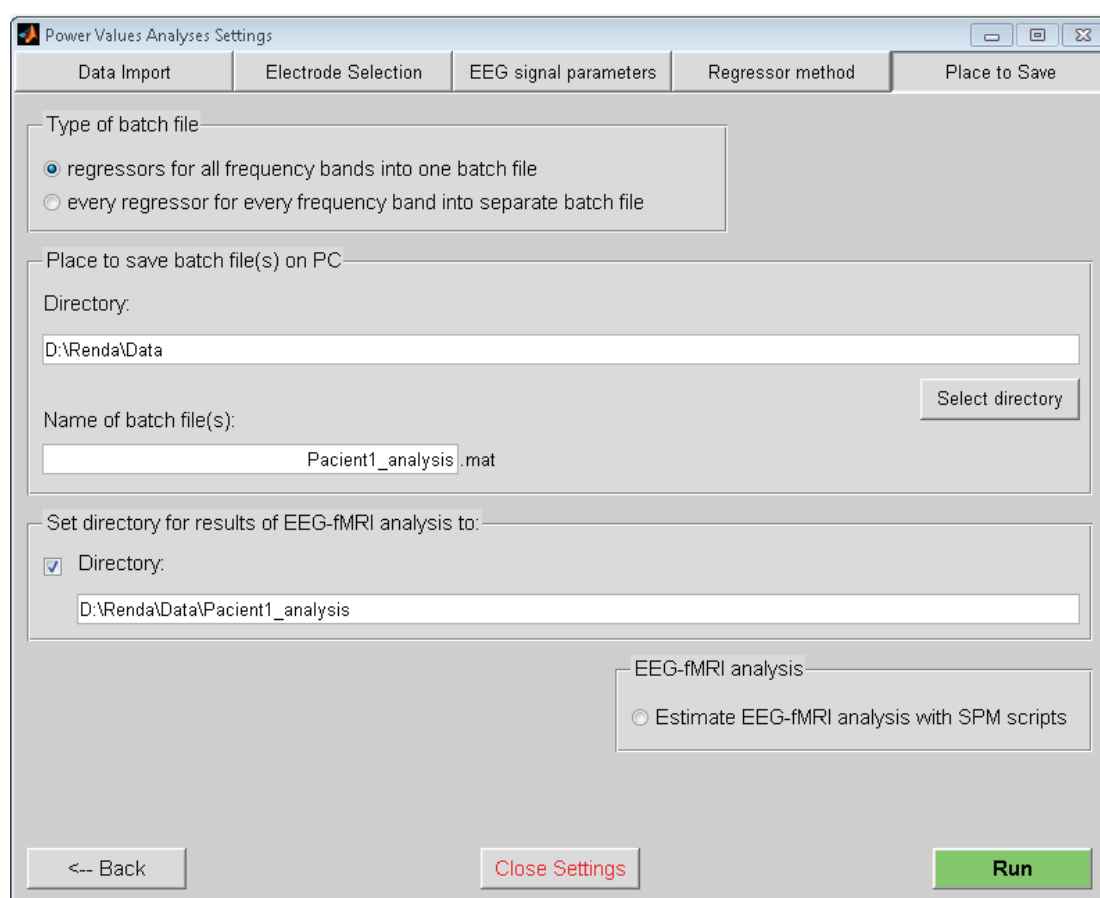
Obr. 6.7: EEG Regressor Builder - karta *Regressor Method*

vyřazení zkusit statistiku výrazněji než přechodový jev na počátku EEG regresoru.

Posledním krokem nastavení analýzy před spuštěním je určení způsobu a místa uložení dávkového souboru na disku počítače [viz Obr. 6.8]. V prvním panelu *Type of batch file* se dělí způsob uložení dávkového souboru na dvě možnosti tvorby. První možnost nabízí uložit všechny vypočtené EEG regresory do jednoho dávkového souboru ke společné analýze všech zadaných frekvenčních pásem najednou. Druhá vytvoří pro každé frekvenční pásmo zájmu vlastní dávkový soubor, který obsahuje pouze jeden daný EEG regresor.

Na panelu *Place to save batch file(s) on PC* uživatel vybírá cestu ke složce, kam se budou data ukládat, a název dávkového souboru bez přípony *.mat*. Pokud uživatel analyzuje více frekvenčních pásem zájmu najednou a zadal vytvořit pro každé frekvenční pásmo vlastní dávkový soubor, ukládají se všechny dávkové soubory do stejné složky a k názvům se automaticky přidává číslování 1, 2, 3, 4... v takovém pořadí, v jakém byla zadána frekvenční pásma zájmu.

Program SPM8 vyžaduje ve svém dávkovém souboru nastavit cestu ke složce, kam si ukládá své vlastní mezivýsledky ve formě souboru *SPM.mat*, tento krok umí EEG Regressor Builder nastavit za uživatele, pokud zaškrtně jako aktivní panel *Set directory for results of EEG-fMRI analysis to:*. Cesta *D:\Renda\Data\Pacient1_analysis* se generuje automaticky. V průběhu výpočtů se ve složce Data vytvoří složka *Pacient1_analysis*, popřípadě složky *Pacient1_analysis1*, *Pacient1_analysis2*, *Pacient1_analysis3*... kam se budou ukládat výsledky EEG-fMRI analýzy. Pokud by tento systém ukládání dat uživateli nevyhovoval, ale přitom by chtěl nastavit složku pro ukládání výsledků, má možnost, nastavení cesty a názvu složky, která se vytvoří, manuálně změnit přepsáním.



Obr. 6.8: EEG Regressor Builder - karta Place to Save

Pokud uživatel označí za aktivní načtení fMRI dat do dávkového souboru [viz Obr. 6.3, karta *Data Import panel Load fMRI data*] a zároveň nechá do dávkového souboru nastavit složku pro ukládání výsledků EEG–fMRI analýzy [Obr 6.8, *panel Set directory for results of EEG–fMRI analysis to:*], vznikne plně nastavený dávkový soubor ke společné EEG–fMRI analýze a zpřístupní se *panel EEG–fMRI analysis*. Po označení tlačítka vyskytujícího se na tomto panelu a stisknutí tlačítka Run se spustí výpočet EEG regresorů, jejich uložení do dávkového souboru spolu s ostatními daty a automaticky se spočítá analýza s využitím skriptů programu SPM8, aniž by se program SPM8 musel spustit.

Pokud uživatel nezvolí automatický výpočet analýzy, spočítají se EEG regresory, vytvoří a uloží se dávkový soubor a výpočet skončí.

6.3 Dávkový mód

Dávkový mód je spouštěcí skript, který slouží ke hromadné analýze naměřených dat od skupiny pacientů se stejnými parametry nastavení. Spouští se pomocí dvou vstupních parametrů. Prvním je struktura *parametr*, která obsahuje všechny nastavovací parametry tvorby EEG regresorů kódovaných stejným způsobem jako ve zdrojovém kódu grafického rozhraní. Druhým je struktura *pacient*, která nese veškeré informace o naměřených datech od pacientů, opět ve stejných datových formátech jako v kódu grafického rozhraní. Po spuštění analýzy dávkovým módem, program cyklicky opakuje výpočetní algoritmy EEG Regressor Builderu přes počet zadaných pacientů. Dávkový mód umožňuje naprosto totožné možnosti a kombinace nastavení způsobu tvorby dávkového souboru jako grafické rozhraní, včetně spuštění výpočtu analýzy mimo software SPM8.

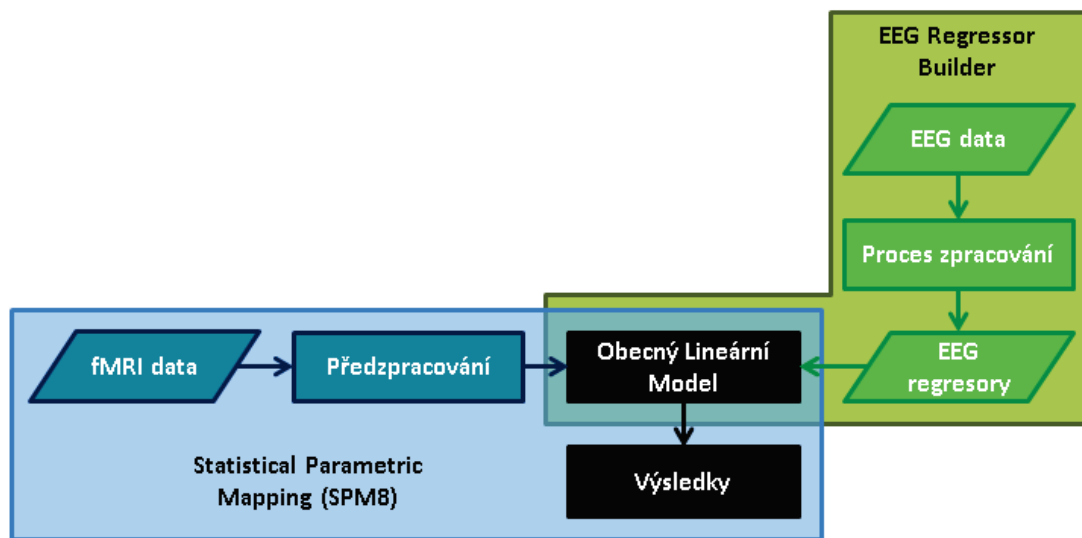
Jediným neautomatizovaným procesem, kterému se uživatel nevyhne ani při užití automatizovaného výpočtu dávkového módu, je manuální zadání informací o vstupních datech pro každého pacienta. Jelikož se ale jedná o skript, má uživatel možnost vytvořit si vlastní výpočetní skript generující mu proměnnou *pacient*. Protože každý uživatel používá jinou hierarchii ukládání naměřených dat v rámci skupiny měřených subjektů, je tento krok během tvorby diplomové práce efektivně automatizovaně nerealizovatelný tak, aby alespoň významnější části uživatelů vyhovoval.

Členění a kódování dat ve strukturách *parametr* a *pacient* je uvedeno v manuálu k softwaru.

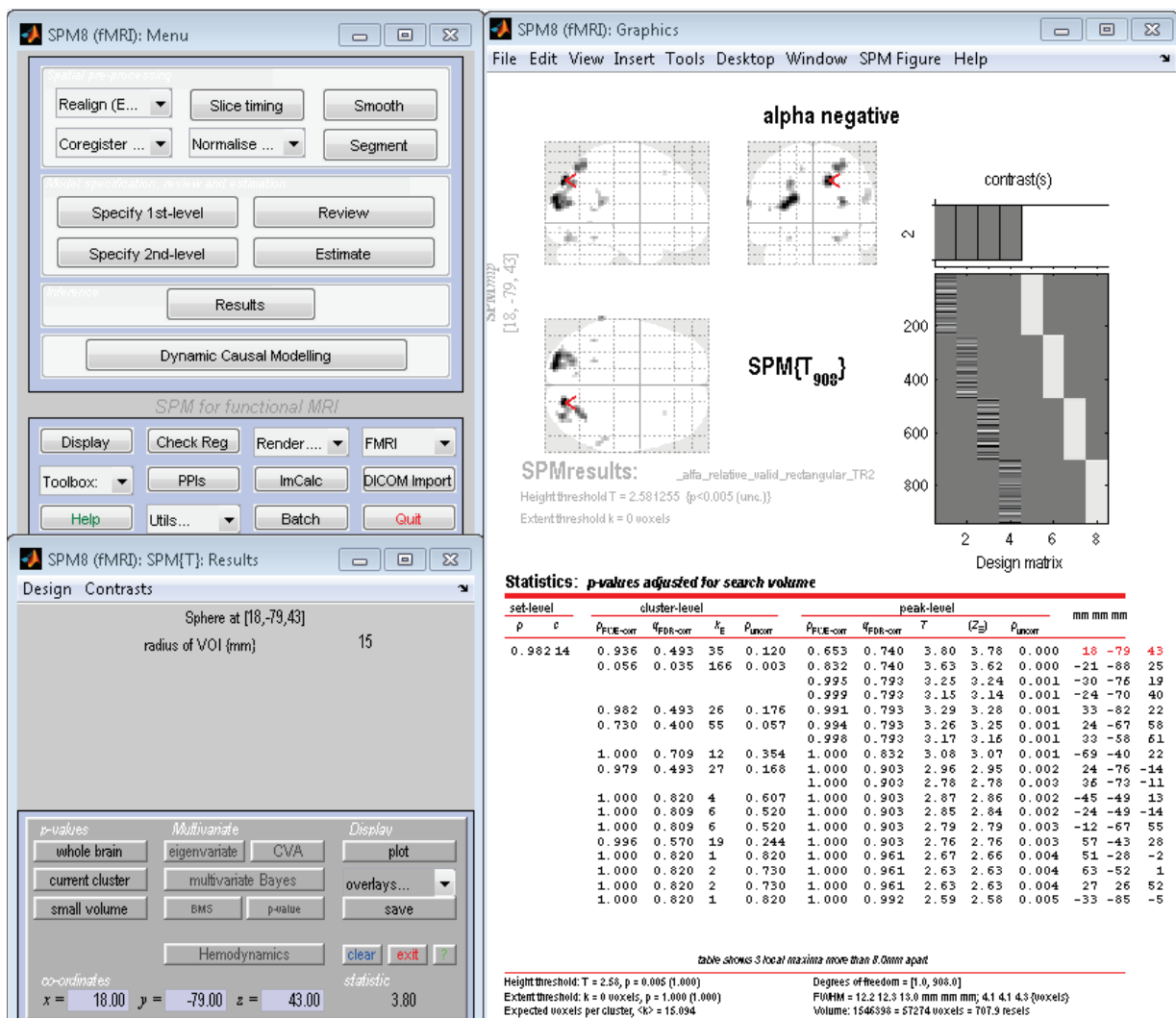
6.4 Statistical Parametric Mapping (SPM8)

Jelikož EEG Regressor Builder využívá a spolupracuje se skripty programu SPM8 je třeba alespoň ve zkratce popsat tento software. Na obrázku 6.9 je znázorněno blokové schéma vzájemného propojení obou programů. Ze schématu je patrné, že oba programy umožňují výpočet obecného lineárního modelu. EEG Regressor Builder je schopný spustit výpočet obecného lineárního modelu pod podmínkou, že jsou do dávkového souboru přivedena dříve předzpracovaná fMRI data programem SPM8 a v dávkovém souboru je nastavena cesta k ukládání mezivýsledků (souboru *SPM.mat*).

V prvním kroku společné EEG–fMRI analýzy se fMRI data předzpracují podle postupu popsaného v kapitole 4.5. Předzpracovaná fMRI data vstupují spolu s EEG regresory do obecného lineárního modelu (kapitola 4.4). Model se spočítá a výsledky se graficky i numericky interpretují programem SPM8 [viz Obr. 6.10].



Obr. 6.9: Blokové schéma EEG-fMRI analýzy



Obr. 6.10: Program SPM8

7. Analyzovaná data

7.1 Vizuální oddball experiment

V průběhu vizuálního oddball experimentu (viz kapitola 4.4.2) byly osoby stimulovány třemi vizuálními typy stimulů v náhodném pořadí. Každý stimul představoval žluté velké písmeno na černém pozadí vyobrazený po dobu 500ms. Interval mezi stimuly se pohyboval mezi 4-6s. Dohromady bylo použito 336 stimulů skládajících se z tzv. targetů (písmeno X, 15%), frequentů (písmeno O, 70%) a distraktorů (jiná písmena než X a O, 15%). Pacient byl instruován, aby pokaždé, když uvidí a zaregistruje target stiskl tlačítko. Na frequent ani na distraktor neměl nijak reagovat [18]. Data byla nasnímana od 22 zdravých pacientů (15 mužů, 7 žen). Průměrný věk ve skupině byl 25 let. Všichni byli praváci.

7.2 fMRI akvizice

Data byla naměřena 1,5T MRI tomografem Siemens Symphony. Funkční snímky byly snímány GE sekvencí (viz kapitola 4.2.1). Parametry snímání byly: TR = 1660ms; TE = 45ms; FOV = 250x250mm; FA = 80°; rozlišení řezu = 64x64; šířka řezu = 6mm; šířka řezu = 6mm. Celá akvizice byla rozdělena do 4 po sobě jdoucích měření, při kterých bylo nasnímáno vždy 256 fMRI skenů s 84 stimuly.

Na závěr fMRI měření byl nasnímán anatomický T1-vážený snímek ve vysokém rozlišení, který slouží jako templát pro zobrazování výsledků fMRI měření. Parametry akvizice byly: 160 sagitálních řezů; rozlišení řezu = 256x256, převzorkováno na 512x512; šířka řezu = 1,17mm; TR = 1700ms, TE = 3,96ms, FOV = 246mm, FA = 15°.

7.3 Simultánní EEG signály

Byla nasnímána simultánní neinvazivní skalpová data pomocí 30 elektrodového MRI kompatibilního elektroencefalografu BrainVision (BrainProducts, Německo) se vzorkovací frekvencí 5kHz.

7.4 Předzpracování dat

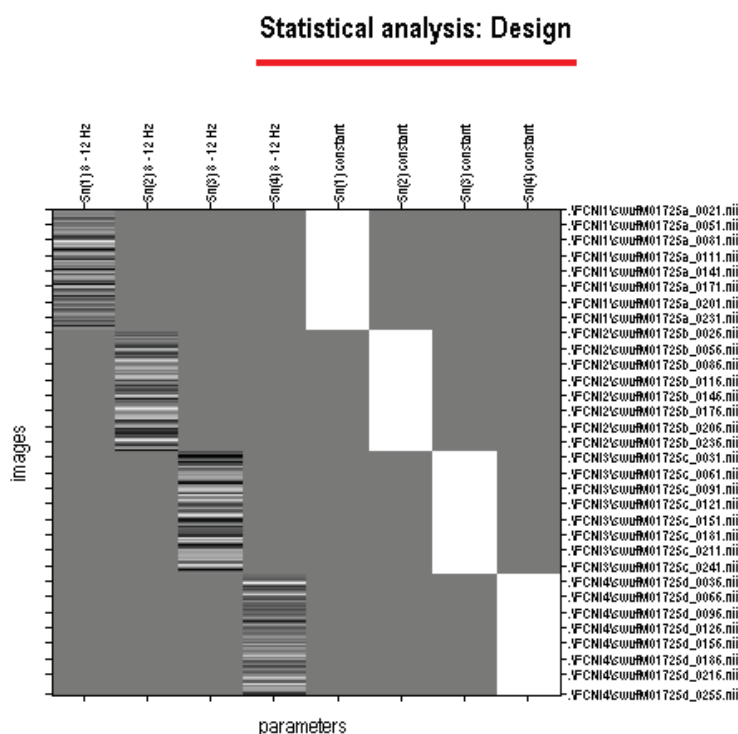
Simultánní EEG data byla předzpracována postupem popsaným v kapitole 3.6.1, fMRI snímky byly předzpracovány softwarem SPM8 podle postupu popsaným v kapitole 4.5.

7.5 Zpracování dat

Protože byla v experimentu použita vizuální stimulace, byly jako elektrody zájmu vybrány 3 okcipitální elektrody (O1, O2 a Oz). Okcipitální oblast mozku je centrem zrakového kortexu. Analýza dat byla rozdělena do dvou částí (analýza jednotlivců a skupinová analýza).

7.5.1 Analýza jednotlivců

Byla analyzována data od 3 náhodně vybraných pacientů ze skupiny měřených subjektů. Pro tyto jedince byla několikrát přepočítána EEG–fMRI analýza obecného lineárního modelu pro různé nastavení tvorby EEG regresoru v programu EEG Regressor Builderu. Analýza byla zaměřena na zjištění vlivu délky epochovacího okna při členění EEG signálu na sekce (TR, TR/2, TR/4), vlivu volby váhovacího okna a vlivu typu výkonu, jaký se počítá (absolutní, relativní).



Obr. 7.1: Ukázka modelové matice pro EEG-fMRI analýzu každého jednotlivce

Z váhovacích oken byla vybrána Bartlettovo, Hammingovo a Rectangular. Podle frekvenčního přenosu by Hammingovo okno mělo mít lepší vlastnosti než rectangular okno a Bartlettovo okno by mělo výsledky nejvíce zkreslovat. Všechny regresory byly validně konvolovány s hemodynamickou odezvou.

Pro tato nastavení bylo jako frekvenční pásmo zájmu zvoleno α pásmo a hodnocena byla negativní korelace mezi α pásmem a BOLD signálem. Na obrázku 7.1 vidíte ukázkou modelové matice s EEG regresory pro α pásmo. Takto vypadaly všechny modelové matice pro všechny možnosti nastavení, jen hodnoty EEG regresorů se lišily. Výsledky jsou vyobrazeny v následující kapitole, jejich konečné zhodnocení a přínos jsou popsány v kapitole 10 a závěru diplomové práce.

7.5.2 Skupinová analýza

Na datech od analyzované skupiny 22 pacientů byly zkoumány korelace mezi absolutním výkonem EEG signálu a BOLD signálem a mezi relativním výkonem EEG signálu a BOLD signálem. Byly vybrány tři frekvenční pásma zájmu (α , β a γ ; viz kapitola 3.5) ze tří okcipitálních elektrod (O1, O2 a Oz). Statistická analýza byla rozdělena do dvou samostatných kroků.

V prvním kroku byl pro každý druh výkonu v každém zkoumaném frekvenčním pásmu sestaven samostatný obecný lineární model pro každého pacienta. Představuje to 22 obecných lineárních modelů pro každé frekvenční pásmo ke každému druhu výkonu, tedy celkem to znamená výpočet $22 \times 3 \times 2 = 132$ obecných lineárních modelů během prvního kroku statistické analýzy. Modelová matice u 21 pacientů vypadala jako na obrázku 7.1. U jednoho pacienta byly pořízeny pouze 3 simultánní měření, proto modelová matice obsahovala pouze 3 regresory..

Skupinové analýzy pro oba druhy výkonu v každém frekvenčním pásmu byly realizovány v druhém kroku jednovýběrovým t-testem. Výsledky jsou uvedeny v kapitole 9., diskuse v kapitole 10 a zhodnocení v

závěru diplomové práce.

7.5.3 Skupinová analýza EEG regresorů pomocí korelační matice

Protože může nastat situace, že EEG regresory ve stejném frekvenčním pásmu pro různé hodnoty typu výkonu nebo i v rámci různých frekvenčních pásem ponese stejnou nebo podobnou informaci, byla ve třetím kroku analýzy provedena skupinová analýza EEG regresorů pomocí korelační matice [36]:

$$R_{ij} = \frac{\text{cov}(x_i, x_j)}{\sqrt{\sigma_i^2 \sigma_j^2}} \quad (7.1)$$

$$\text{cov}(x_i, x_j) = E[(x_i - E(x_i))(x_j - E(x_j))] \quad (7.2)$$

Každý koeficient korelační matice je počítán jako podíl kovarianční matice (viz vzorec 7.2) mezi prvky x_i a x_j , dělený součinem variancí (σ) prvků x_i a x_j (viz vzorec 7.1). Korelační matice je symetrická podle hlavní diagonály, proto jsou ve výsledcích uvedeny pouze hodnoty nad hlavní diagonálou.

Oborem hodnot korelačních koeficientů je interval $<-1,1>$. Čím více se absolutní hodnota korelačního koeficientu mezi dvěma EEG regresory bude blížit hodnotě 1, tím více mezi sebou budou záporně či kladně korelovat. Čím více spolu budou korelovat, tím více společné informace ponese a tudíž by měly v EEG–fMRI analýze podat stejné nebo podobné výsledky. Pokud bude hodnota korelačního koeficientu mezi dvěma regresory nabývat hodnot blízkých 0, znamená to, že dané regresory mezi sebou nekorelují a každý nese jinou informaci.

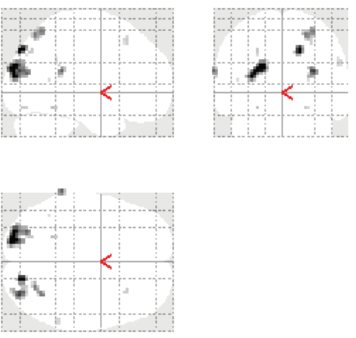
Korelační matice byla vypočítána pro všechny EEG regresory u každého pacienta zvlášť. Skupinová korelační matice EEG regresorů se následně vypočetla jako součet všech korelačních matic od jednotlivých pacientů podělený počtem pacientů.


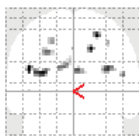
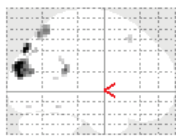
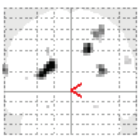
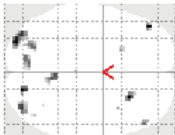



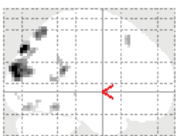
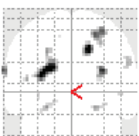
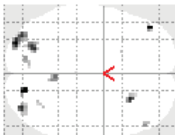


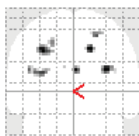
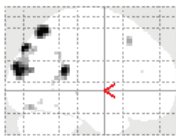
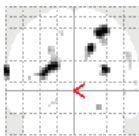
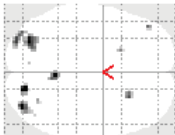
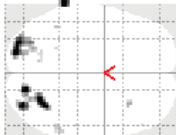

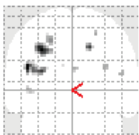
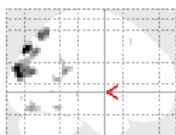
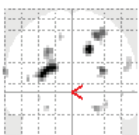
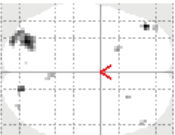
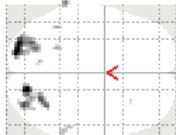
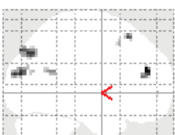

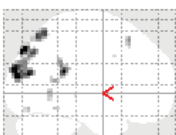
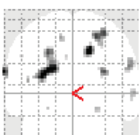
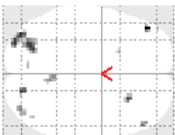
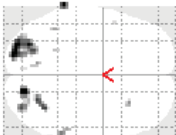
Protože naměřená simultánní EEG–fMRI data od každého pacienta obsahují záznamy ze 4 po sobě jdoucích oddělených měření (kromě jednoho, kterému byla naměřena 3 měření), měl každý pacient pro každé frekvenční pásmo zájmu a daný typ výkonu 4 EEG regresory (respektive 3). Ty se do korelační analýzy spojily v jeden vektor a následné výpočty korelačních koeficientů probíhaly podle vzorců 7.1 a 7.2.

Výsledky skupinové korelační analýzy EEG regresorů jsou uvedeny na konci kapitoly 9, výsledky pro jednotlivé pacienty tvoří jednu z příloh, výklad a zhodnocení výsledků korelační analýzy jsou zaznamenány v kapitole 10 a v závěru práce.

8. Výsledky analýzy jednotlivců

Tab 8.1: Statistické parametrické mapy analýzy Pacienta1 pro všechny možné kombinace nastavení

Váhovací okno	Epochovací čas	Absolutní výkon	Relativní výkon
Bartlettovo	TR		
	TR/2		
	TR/4		
Hammingovo	TR		

	TR/2				
					
	TR/4				
					
Rectangular	TR				
					
	TR/2				
					
	TR/4				
					

Všechny výsledky zobrazené v tabulce 8.1 jsou prahované hodnotou $p < 0.005$ bez korekce. Z výsledků Pacienta1 je vidět, že při velké délce epochovacího okna (s krokem TR) dochází ke zkreslení výsledků výsledné mapy mozkové aktivity (oranžově podbarvené obrázky v tabulce 8.1). Zkreslení u absolutního výkonu je stejné u Bartlettova a Hammingova okna. Přitom při použití nižšího prahu pro tyto výsledky vychází stejné aktivační mapy jako ve zbytku výsledků. Při váhování rectangular oknem, při stejném epochovacím kroku, se výsledek zdá být nezkrácen. U relativního výkonu došlo ke zkreslení výsledku pouze u Bartlettova okna s krokem epochování TR, a to ve výrazně menší míře než pro absolutní výkon.

Všechny ostatní výsledky se až na drobné niance zdají být takřka totožné a nezávislé na velikosti délce okna (TR/2 nebo TR/4) a na typu váhovacího okna.

Nabízí se otázka, zda negativní korelace mezi absolutním výkonem EEG signálu a BOLD signálem vyjadřuje stejnou mozkovou aktivitu jako negativní korelace mezi relativním výkonem EEG signálu a BOLD signálem. Z výsledků Pacienta1 pro α pásmo se jeví, že ano, s rozdílem, že relativní výkon ukazuje silnější korelaci než absolutní výkon. Proto asi také byl relativní výkon méně senzitivní na zkreslení při epochování TR časem.

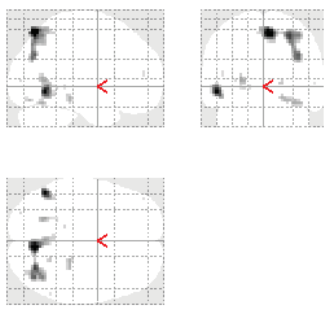
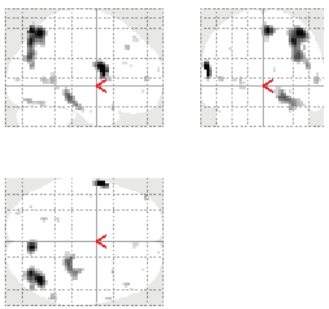
Protože nelze vyvozovat závěry z výsledků aktivačních map od jednoho pacienta, byla spočítána další analýza se stejným frekvenčním pásmem zájmu a stejnými kroky epochování pro Pacienta2 a Pacienta3. Váhovací okno bylo použito pouze Bartlettovo, protože se z prvního výsledku jevílo jako nejcitlivější na zkreslení.

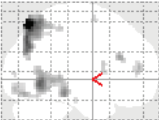
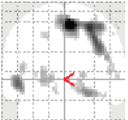
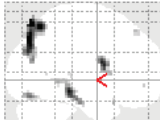

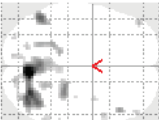

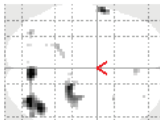

V tabulce 8.2 jsou uvedeny výsledky analýzy pro Pacienta2. Absolutní výkon je prahován hodnotou $p < 0,05$ FWE, relativní hodnotou $p < 0.001$ bez korekce. Výsledek EEG–fMRI analýzy s absolutními výkony pro epochovací čas TR je opět v rámci absolutních výkonů zkreslen. Při srovnání všech 6 vypočtených map aktivity mozku je vidět, že topografie pro tohoto pacienta je na všech 6 snímcích velmi podobná, přitom výsledky s absolutními výkony podlehly mnohem přísnějšímu prahování. Nicméně i přes rozdílnost prahování, data Pacienta2 také nasvědčují faktu, že absolutní i relativní výkon přináší do EEG–fMRI analýzy stejnou informaci.

Výsledky v tabulce 8.3 pro Pacienta3 jsou prahovány hodnotou $p < 0,05$ FWE pro oba druhy výkonu. Výsledky pro oba výkony s epochovacím časem TR jsou v rámci skupiny svých výkonů zkreslené. Vzájemné srovnání map aktivity pro absolutní a relativní výkon EEG regresoru u tohoto pacienta nepotvrzuje, že by absolutní a relativní výkon nesly stejnou informaci.

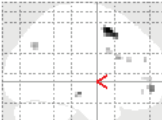
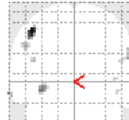
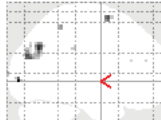


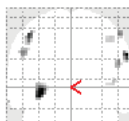
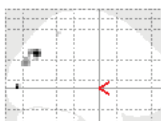
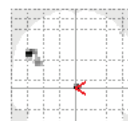
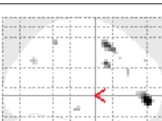
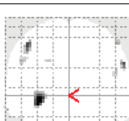
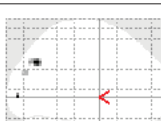

Zdá se, že z analýzy tří jednotlivců lze vyvodit jediný jistý závěr a to, že členění EEG signálu na sekce s velikostí kroku TR je vzhledem k poměru signál/šum na jednotné prahovací hodnotě p nedostatečné.

Tab. 8.2: Statistické parametrické mapy analýzy Pacienta2 pro Bartlettovo okno

Váhovací okno	Epochovací čas	Absolutní výkon	Relativní výkon
Bartlettovo	TR		

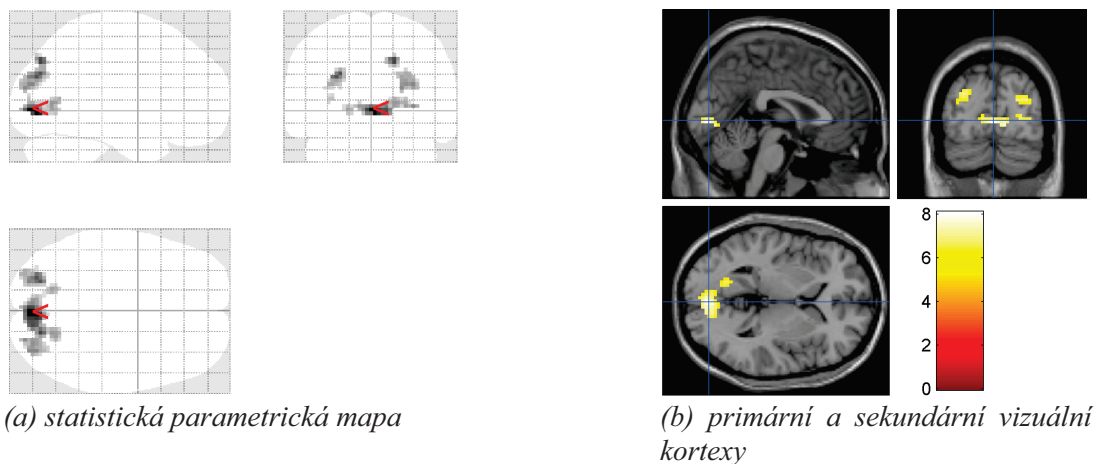
	TR/2	   
	TR/4	   

Tab. 8.3: Statistické parametrické mapy analýzy Pacienta3 pro Bartlettovo okno

Váhovací okno	EPOCHOVACÍ ČAS	Absolutní výkon	Relativní výkon
Bartlettovo	TR	   	
	TR/2	   	
	TR/4	   	

9. Výsledky skupinových analýz

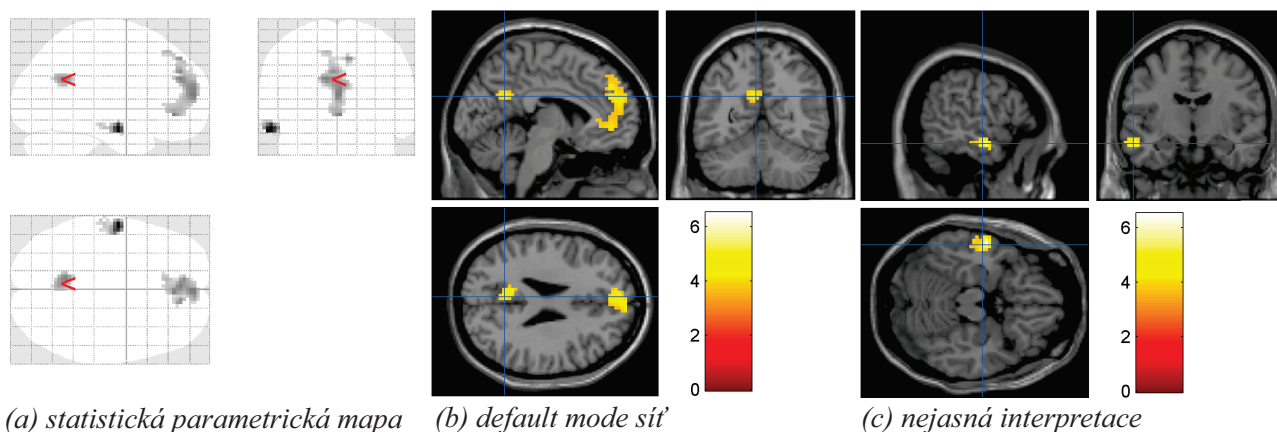
9.1 Negativní korelace relativního výkonu α pásma s BOLD signálem



Obr. 9.1: Výsledné aktivační mapy: MIP (a); projekce korelace na anatomickém snímku (b)

- $p < 0,05$ FWE ($\approx 0,00001$ bez korekce)
- **globální maximum:** lobus occipitalis podél sulcus calcarinus, shluk okolo voxelu $[1,91 \ -84,77 \ 1,00]_{\text{MNI}}$, primární zrakový kortex
- **další korelující shluky:** gyrus occipitalis lateralis (Sub-Gyral dextra i sinistra a Cuneus dextra i sinistra), pravý shluk (dexter) okolo voxelu $[30 \ -82 \ 22]_{\text{MNI}}$, levý shluk (sinister) okolo voxelu $[-27 \ -82 \ 25]_{\text{MNI}}$, sekundární zrakové kortexy

9.2 Pozitivní korelace relativního výkonu α pásma s BOLD signálem

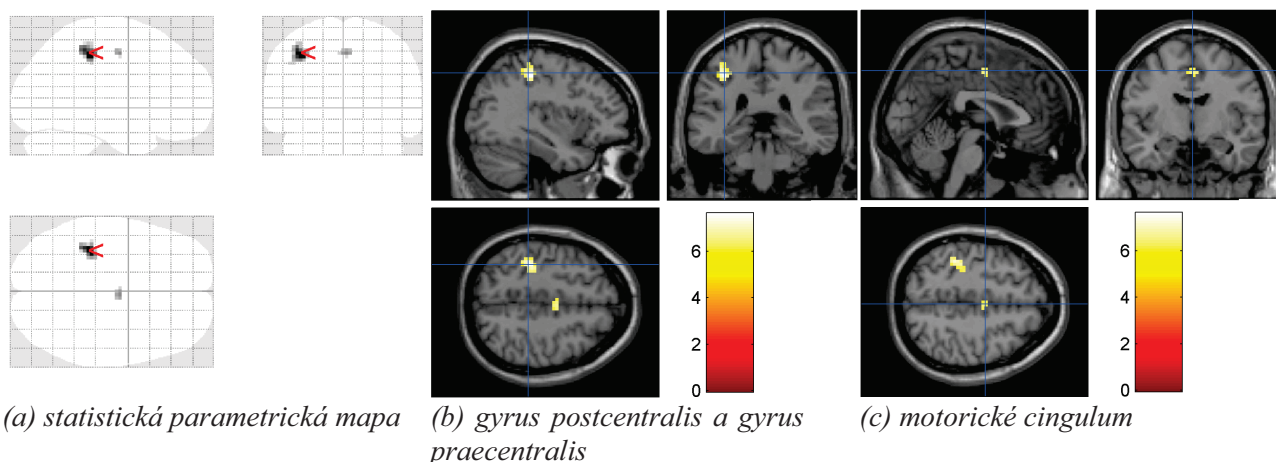


Obr. 9.2: Výsledné aktivační mapy: MIP (a); projekce korelace na anatomickém snímku (b), (c)

- $p < 0,001$ bez korekce
- **Obr. 9.2(b):** nalevo gyrus cinguli $[-7 \ -52 \ 27]_{\text{MNI}}$, napravo shluk zasahující přes BA9, lobus frontalis superior medialis a gyrus frontalis medius, těžiště shluku zhruba okolo $[2,57 \ 55,19 \ 21,19]_{\text{MNI}}$
- **Obr. 9.2(c):** shluk s globálním maximem, gyrus temporalis medius $[-58 \ -14,15 \ -17]_{\text{MNI}}$,

pravděpodobně falešně pozitivní výsledek

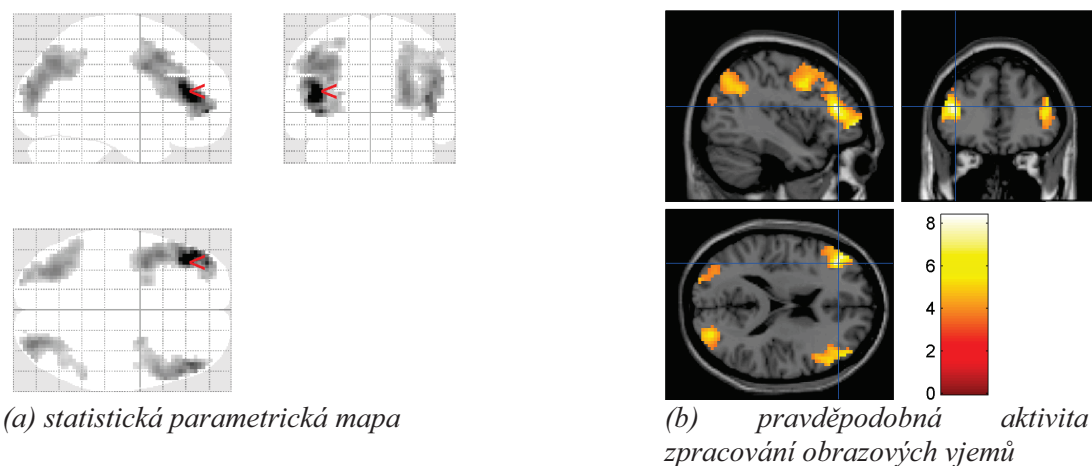
9.3 Negativní korelace relativního výkonu γ pásma s BOLD signálem



Obr. 9.3: Výsledné aktivační mapy: MIP (a); projekce korelace na anatomickém snímku (b), (c)

- $p < 0,05$ FWE ($\approx 0,00001$ bez korekce)
- **Obr. 9.3(b):** dvě přilehlá mozková centra v oblasti modrého kříže, gyrus poscentralis sinistra je senzomotorické centrum, gyrus praecentralis sinistra je motorické centrum, střed shluku okolo voxelu $[-36 -34 49]_{\text{MNI}}$
- **Obr. 9.3(c):** motorické centrum, střed shluku okolo voxelu $[3,00 -7,73 50,50]_{\text{MNI}}$

9.4 Negativní korelace absolutního výkonu β pásma s BOLD signálem



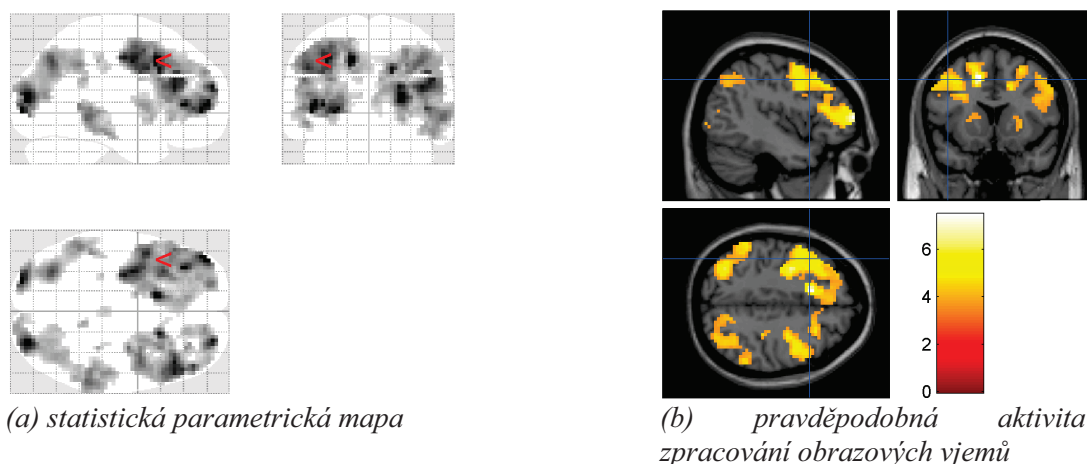
Obr. 9.4: Výsledné aktivační mapy: MIP (a); projekce korelace na anatomickém snímku (b)

- $p < 0,001$ bez korekce
- **Okcipitální oblast hlavy:** sekundární visuální kortex (gyrus occipitalis medius dextra $[31,23 -83,49 7,17]_{\text{MNI}}$ i sinistra $[-31,23 -86,05 7,17]_{\text{MNI}}$), cuneus dextra $[28,68 -79,63 27,56]_{\text{MNI}}$, Sub-Gyral dextra $[27,40 -74,50 31,00]_{\text{MNI}}$ i sinistra $[-29,55 -69,36 31,11]_{\text{MNI}}$
- **Parietální oblast hlavy:** lobus parietalis inferior dextra $[31,23 -60,37 43,00]_{\text{MNI}}$ i sinistra $[-38,88$

-65,51 43,00]_{MNI}, lobus parietalis superior dextra [28,68 -70,64 43,00]_{MNI} i sinistra [-29,95 -64,22 43,00]_{MNI}

- **Frontální část hlavy:** gyrus frontalis inferior dextra [46,52 42,35 9,71]_{MNI} i sinistra [42,70 39,78 9,71]_{MNI}, gyrus frontalis medius dextra [46,52 28,22 29,11]_{MNI} i sinistra [-45,25 33,36 29,11]_{MNI}, BA9 dextra [49,07 14,10 32,66]_{MNI} i sinistra [-47,80 12,82 32,66]_{MNI}

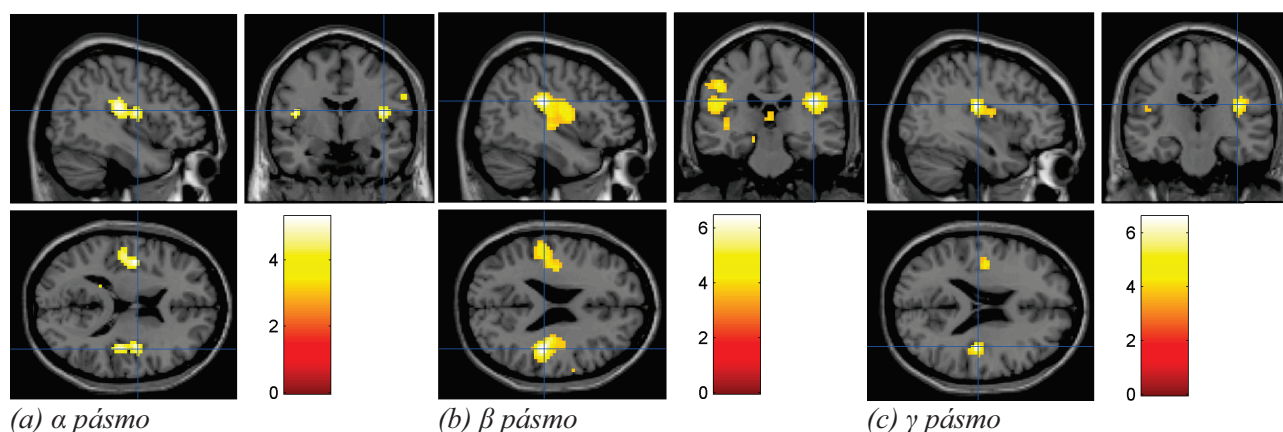
9.5 Negativní korelace absolutního výkonu γ pásma s BOLD signálem



Obr. 9.5: Výsledné aktivační mapy: MIP (a); projekce korelace na anatomickém snímku (b)

- $p < 0,001$ bez korekce
- Korelace ve stejných oblastech jako pro negativní korelaci β pásma s BOLD signálem v kapitole 9.4
- Ve frontální oblasti přibyl gyrus frontalis superior dextra [18,48 46,20 37,76]_{MNI} i sinistra [-17,21 41,07 37,76]_{MNI}

9.6 Pozitivní korelace mezi absolutním výkonem EEG signálu s BOLD signálem v Insule

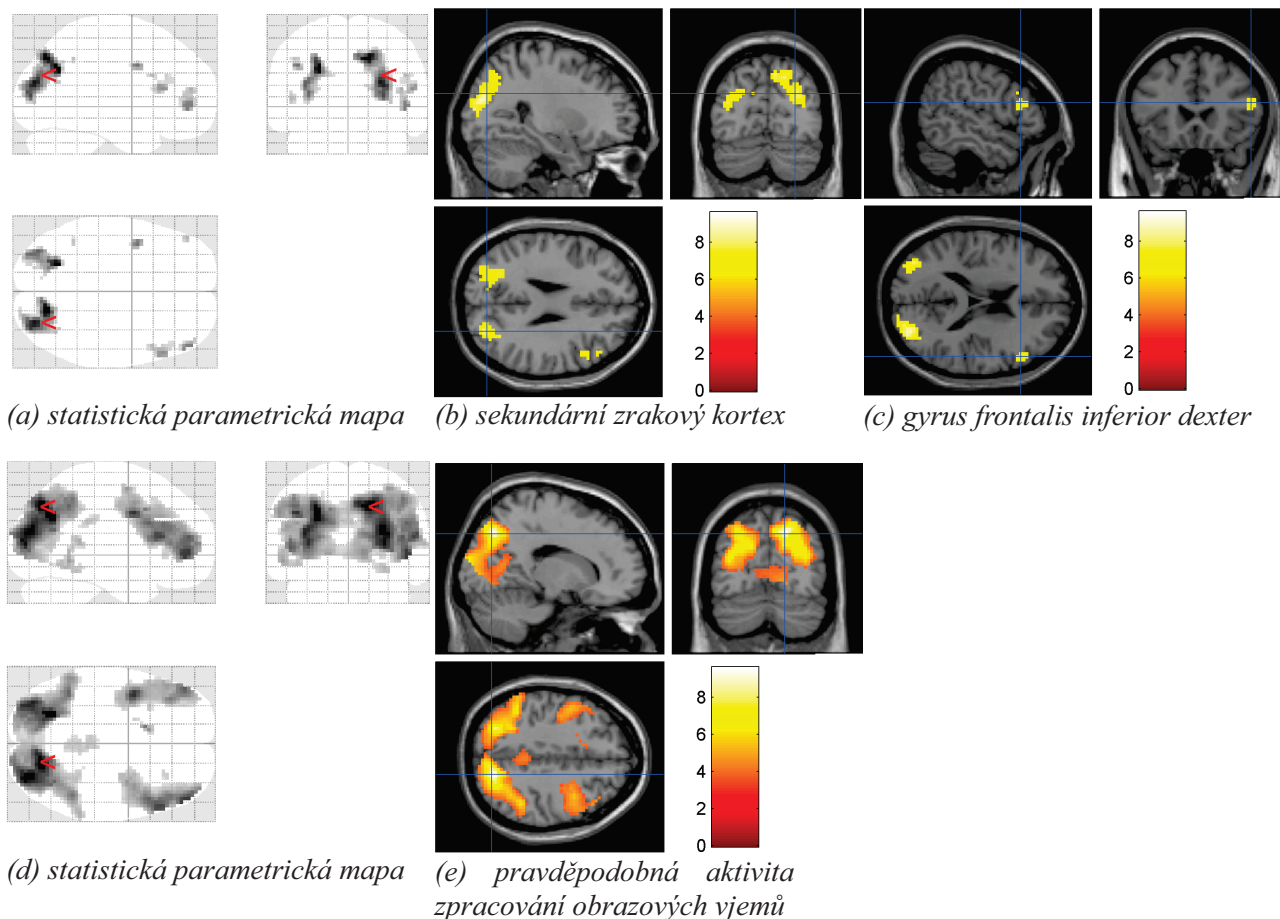


Obr. 9.6: Výsledné aktivační mapy: projekce korelace na anatomickém snímku (a), (b), (c)

- $p < 0,001$ bez korekce
- Insula dextra [43,98 -7,73 18,64]_{MNI} i sinistra [-38,88 -12,86 18,64]_{MNI}

- Pozitivní korelace BOLD signálu s β pásmem EEG v mozkové komoře představuje falešně pozitivní výsledek.

9.7 Negativní korelace absolutního výkonu α pásma s BOLD signálem



Obr. 9.7: Výsledné aktivační mapy: MIP (a), (d); projekce korelace na anatomickém snímku (b), (c), (e)

- $p < 0,05$ FWE ($\approx 0,00001$ bez korekce) na obrázcích 9.7(a), (b) a (c); $p < 0,001$ bez korekce na obrázcích 9.7(d) a (e)
- **Obr. 9.7(b):** gyrus occipitalis medius dextra i sinistra, Sub-Gyral dextra i sinistra, globální maximum v precuneus dextra $[18 -73 43]_{\text{MNI}}$
- **Obr. 9.7(c):** kromě korelace v gyrus frontalis inferior dextra $[54,17 24,37 16,09]_{\text{MNI}}$, $[47,80 48,77 0,79]_{\text{MNI}}$, korelace i v sinistra $[-47,50 47,00 8,44]_{\text{MNI}}$, $[-42,00 5,11 35,21]_{\text{MNI}}$
- **Obr. 9.7(e):** s nižším prahováním vychází ještě korelace v lobus parietal inferior dextra $[33,78 -62,94 40,31]_{\text{MNI}}$ i sinistra $[-36,33 -59,09 40,31]_{\text{MNI}}$, BA40 dextra $[43,98 -46,25 44,13]_{\text{MNI}}$ i sinistra $[-47,80 -50,10 44,13]_{\text{MNI}}$ a gyrus frontalis medius dextra $[41,08 42,35 17,36]_{\text{MNI}}$ i sinistra $[-37,60 51,34 8,44]_{\text{MNI}}$

9.8 Skupinová analýza EEG regresorů pomocí korelační matice

Tab. 9.1: Matice vzájemných průměrných korelací mezi EEG regresory

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,5662	0,4147	0,5825	-0,1162	-0,3028
β absolutní		1,0000	0,4701	0,1406	0,4153	-0,1659
γ absolutní			1,0000	0,0167	-0,0429	0,3232
α relativní				1,0000	0,2925	0,1563
β relativní					1,0000	0,4415
γ relativní						1,0000

- Poměrně vysoké korelační koeficienty mezi všemi EEG regresory počítanými absolutními výkony korespondují s podobnostmi výsledků EEG – fMRI analýz v kapitolách 9.4, 9.5, 9.6 a 9.7
- Silný korelační koeficient mezi regresory pro relativní a absolutní výkon α pásma se také odráží v podobných výsledcích kapitol 9.1 a 9.7
- Regresory s relativními a absolutními výkony pro γ pásmo přinesly odlišné výsledky. Korelační koeficient mezi nimi je nižší.
- Ač relativní výkon β pásma nezaznamenal nijak výrazné korelace mezi EEG a BOLD signálem, vykazují jeho regresory korelaci s absolutním výkonem β pásma a relativním výkonem γ pásma. Se statistickou parametrickou mapou pro β pásmo s absolutními výkony se výsledky nedají snadno porovnat. Mezi výsledky pro regresory relativních výkonů pro β a γ pásmo podobnost vidět byla. Pro γ pásmo vyšel aktivní levý gyrus postcentralis s prahováním $p < 0,05$ FWE, pro β pásmo se označil jako jeden aktivní shluk pravý gyrus postcentralis s prahováním $p < 0,001$ bez korekce.
- Korelační matice pro jednotlivé pacienty jsou přiloženy jako jedna z příloh diplomové práce (Příloha č. 3).

10. Diskuse výsledků

10.1 Analýza jednotlivců

Analýza ukázala, že epochování EEG signálu s velkou délkou okna (TR) v kombinaci se špatným frekvenčním přenosem váhovacího okna může zkreslit výslednou aktivační mapu mozku na stejné hladině statistické významnosti jako pro menší délku okna (TR/2, TR/4). Z tohoto výsledku vyplývá, že epochování EEG signálu s krokem TR není vhodné pro analýzu korelací mezi EEG a BOLD signálem. Ostatní epochovací okna se zdají jako dostačující v kombinaci s jakýmkoliv typem váhovacího okna.

Výsledky ani nepotvrdily, ani nevyvrátily fakt, zda absolutní a relativní výkon EEG signálu nesou stejnou informaci o korelaci mezi EEG a BOLD signálem či jinou.

Z pohledu na rozdílnost výsledků aktivačních map mezi pacienty vyplývá, že z analýzy jednotlivce nelze vyvozovat závěry o vztahu mezi EEG a BOLD signálem.

10.2 Skupinová analýza

Negativní korelace relativního výkonu α pásma EEG signálu s BOLD signálem (kapitola 9.1) v primárním vizuálním kortexu a sekundárních vizuálních kortexech na vizuálních oddball datech prokazují jasnou fyziologickou souvislost. V okamžicích, kdy nejstrměji poklesl poměr výkonu α pásma ke zbytku výkonu EEG signálu v okcipitálních oblastech, docházelo k nárůstu BOLD signálu ve vizuálních kortexech. Ve fyziologickém překladu to znamená, že v momentě, kdy poklesl indikátor klidu a relaxace (α pásmo EEG) v okcipitálních oblastech, narostl indikátor mozkové aktivity (BOLD signál) ve výše zmiňovaných vizuálních kortexech. Protože jsou data prahována poměrně přísným prahem 0.05 FWE, dá se předpokládat, že analýzou určené statisticky signifikantní shluky voxelů nelze považovat za falešně pozitivní výsledky.

Pozitivní korelace absolutního výkonu α pásma EEG signálu s BOLD signálem (kapitola 9.2) také odráží fyziologickou spojitost. Oba shluky na *obrázku 9.2(b)* (gyrus cinguli a oblast okolo gyrus frontalis medius) reprezentují neurology popsané oblasti tzv. mozkové default mode sítě. Jedná se o mozková centra vykazující zvýšenou BOLD odezvu v klidovém režimu. Data říkají, že v okamžik, kdy nejstrměji narostl výkon α pásma ke zbytku výkonu EEG signálu v okcipitálních oblastech, narostl BOLD signál v default mode síti. Tento jev fyziologicky znamená, že v okamžiku klidu v okcipitální oblasti (období bez vizuální stimulace) existovala signifikantní mozková aktivita v default síti. Tato analýza označila ještě jako statisticky signifikantní shluk voxelů okolo gyrus temporalis medius. Pro tuto korelaci neexistuje jasný fyziologický překlad, je možné, že se jedná o falešně pozitivní výsledek, protože výsledky byly pořízeny s nízkým prahem $p < 0,001$ bez korekce. S přísnějším prahem by ale nebyla odhalena ani default mode síť, protože právě v tomto shluku se nacházelo globální maximum statistické významnosti.

Negativní korelace relativního výkonu γ pásma EEG signálu s BOLD signálem (kapitola 9.3) reprezentuje další výsledek, ke kterému existuje fyziologická souvislost. Data říkají, že v momentě nejstrmějšího poklesu výkonu γ pásma vůči zbytku výkonu EEG signálu v okcipitálních oblastech (doba po vizuální stimulaci) statisticky významně narostla BOLD odezva v motorických (praecentralis *Obr. 9.3(b)*) a cingulum *Obr. 9.3(c)*) a senzomotorických centrech (postcentralis = obecně hmatové centrum, 1/3 neuronů se ale podílí i na řízení motoriky, *Obr. 9.3(b)*). Tento jev je další jasnou odezvou na data pořízená v experimentu, kdy měřené subjekty měly za úkol po stimulaci targetem stisknout tlačítko jako zpětnou vazbu, že subjekt na target reagoval. Anatomická lokalizace aktivních shluků na levé straně mozku koresponduje i s faktem, že všechny subjekty držely tlačítko v pravé ruce. Díky přísnému prahování výsledků $p < 0,05$ FWE a reálnou návazností

na skutečnosti odehrávající se v experimentu se dá usuzovat, že výsledek není falešně pozitivní.

Negativní korelace absolutního výkonu α pásma s BOLD signálem (kapitola 9.7) se projevila v sekundárních zrakových kortexech a v gyrech frontalis inferior dextra i sinistra. Z analyzovaných dat plyne, že v okamžiku, kdy fluktuace absolutních hodnot výkonu α pásma poklesla v okcipitálních oblastech mozku na minimum, narostla hodnota BOLD signálu ve výše zmiňovaných kortexech a gyrech. Z fyziologického hlediska v momentě vizuální stimulace (pokles výkonu α pásma) se projevila významná mozková aktivita v sekundárních zrakových kortexech. Tento jev se dal očekávat, vzhledem k charakteru úlohy a vzhledem k výsledkům pro relativní výkon (*kapitola 9.1 a první odstavec této kapitoly*). Oproti výsledkům pro relativní výkon, absolutní výkon neodhalil negativní korelaci mezi primárním vizuálním kortexem a BOLD signálem. Na druhou stranu absolutní výkon označil za oblast statisticky signifikantní korelace oblast gyrus frontalis inferior dextra a v menší míře (objemu) gyrus frontalis inferior sinistra. Gyrus frontalis inferior dextra bývá označován jako rozhodovací centrum v úkolech typu jít či nejít nebo stisknout tlačítko v okamžiku, kdy zhasne červené světlo. Zde můžete opět nalézt návaznost na charakter měřené úlohy. Z tohoto pohledu analýza pravděpodobně odhalila funkční konektivitu mezi sekundárním vizuálním kortexem a gyrem frontalis inferior dextra. Gyrus frontalis inferior sinistra je centrum řeči, které s charakterem úlohy nijak nesouvisí. Vezmete-li ale v potaz fakt, že tento funkční popis platí pro praváky (všichni subjekti experimentu) a pro leváky jsou centra přesně stranově obrácená, může to znamenat, že centra jsou vzájemně, jistým způsobem, propojena a funkční konektivita se může projevit i v této oblasti mozku. Jelikož se fyziologický popis zkoumané problematiky poměrně přesně shoduje s charakterem měřené úlohy a jelikož výsledky byly prahovány prahem $p < 0,05$ FWE, dá se předpokládat, že žádný ze statisticky signifikantních shluků voxelů není falešně pozitivní. Při nižším prahování $p < 0,001$ bez korekce se k výše popsaným oblastem mozku přidaly ještě centra vypsána v kapitole 9.7 u popisu obrázku 9.7(e). Jejich popsané funkční vlastnosti již nejsou tak zcela jednoznačně návazné na experiment jako u center popsaných doposud. Nicméně mozková tkáň je složitá, komplexní, propojená síť neuronů, že nelze jednoznačně říci, které výsledky jsou falešně pozitivní a které mají stále relevantní návaznost.

Negativní korelace absolutního výkonu β pásma s BOLD signálem (kapitola 9.7) projevila statistickou významnost ve stejných oblastech jako *negativní korelace absolutního výkonu α pásma s BOLD signálem* pro prahovou hodnotu $p < 0,001$ bez korekce (*kapitola 9.7, v diskuzi předešlý odstavec*). Podobnost je vidět zejména na výsledných statistických parametrických mapách (*obrázky 9.4(a), 9.7(d)*). I když parametrické mapy nejsou naprosto totožné, je vidět společné rozdělení aktivních oblastí mozku na 4 spojitě shluky lokalizované v přibližně stejných prostorách. *Negativní korelace absolutního výkonu γ pásma s BOLD signálem (obrázek 9.5(a))* vykazuje téměř totožné výsledky jako *negativní korelace absolutního výkonu EEG* pro dvě předešlá frekvenční pásma (*obrázky 9.4(a), 9.7(d)*) s rozdílem, že γ pásmo korelovalo nejvýrazněji co do objemu počtu aktivních voxelů. Přestože výsledné statistické parametrické mapy byly prahovány prahem $p < 0,001$ bez korekce neměly by výsledky korelací v těchto třech pásmech představovat korelaci se šumem, který by postihl všechna analyzovaná frekvenční pásma, protože velká část aktivně označených oblastí mozku označuje mozková centra předpokládaná jako relevantně aktivní vzhledem k měřenému experimentu (*viz předešlý odstavec diskuze*). Negativní korelace absolutního výkonu EEG signálu z okcipitální oblasti hlavy s BOLD signálem, pravděpodobně zobrazila zapojení mozkových sítí při zpracování obrazových vjemů. Pokud jsou dosažené výsledky správné, vyplývá z nich, že EEG signál z okcipitálních oblastí popisující zpracování vizuálních podnětů musí být vysoce širokospektrální. Protože vyšly pro všechna pásma obdobné statistické parametrické mapy, znamená to, že ke všem statisticky signifikantním poklesům výkonů ve všech pásmech muselo docházet vždy pro stejný fMRI snímek. Neznamená to ale, že ke všem poklesům docházelo ve stejný okamžik, což ani z fyziologických podstat daných frekvenčních pásem nemohlo nastat. Frekvenční pásmo α v okcipitálních oblastech by mělo dosahovat svých maximálních

poklesů v dobách vizuální stimulace, zatímco frekvenční pásma β a γ by měla klesat až po vizuální stimulaci. V zásadě by ale mělo platit, že oba děje nastaly v okamžik snímání jednoho funkčního snímku, protože doba snímání jednoho fMRI skenu byla 1,66s, vizuální stimulace trvala 500ms a analyzovaný úsek EEG signálu k jednomu funkčnímu snímku trval 3,32s. Tudíž by EEG signál měl poskytovat dostatečně dlouhý časový úsek pro zaznamenání všech tří poklesů vztaženo k jednomu funkčnímu skenu. Tento druh závěrů se dá z pořízených výsledků pouze usuzovat, protože obecný lineární model byl na otestování korelace mezi EEG a BOLD signálem nastaven co nejobecněji to bylo možné a proto do něj nebyly přivedeny žádné informace o dobách stimulace jednotlivými druhy stimulů. Pro potvrzení vyvozených faktů by bylo nutné nastavit analýzu znovu s informacemi o dobách stimulace a kompletní analýzu přepočítat.

Pozitivní korelace absolutního výkonu EEG signálu s BOLD signálem v Insule (kapitola 9.6) je dalším ukazatelem existence širokospektrální složky EEG signálu v okcipitální oblasti mozku. V okamžicích, kdy narostly absolutní výkony EEG signálu, zvýšily se hodnoty BOLD signálu v daném mozkovém centru. Prahovací hodnota pořízených výsledků byla $p < 0,001$ bez korekce, proto je možné, že vzhledem k velikosti aktivních shluků se u γ pásma jedná o falešně pozitivní výsledek. Protože insula je popsána jako centrum mnoha funkcí a mozek představuje komplexní propojenou složitou síť zpracovávající informace, nedá se tento výsledek ani vyvrátit ani potvrdit. Insula je považována za jedno z řídících center zajišťující např. kontrolu pohybu, homeostázy a sociálních emocí.

Dosažené výsledky, jejich fyziologická interpretace a popis byly konzultovány s pracovníky 1. Neurologické kliniky Fakultní nemocnice u Sv. Anny v Brně vedené prof. MUDr. Milanem Brázdilem, Ph.D. Podle jejich odborného zhodnocení byly modely výpočtu EEG regresorů navrhnuty a sestaveny správně.

10.3 Skupinová analýza EEG regresorů pomocí korelační matice

Skupinová analýza EEG regresorů pomocí korelační matice (kapitola 9.8) pro jednotlivá frekvenční pásma a druhy výkonů kvantitativně ukázala existenci jisté míry korelace mezi regresory, které vykazovaly v konečném výsledku EEG–fMRI analýzy podobné výsledky vzhledem k BOLD signálu. I přesto se ukázalo, že má smysl zkoumat korelaci mezi EEG signálem a BOLD signálem pomocí absolutního i relativního výkonu zároveň a separátně. I při korelačním koeficientu mezi 0,4–0,6 mezi regresory nesl každý druh regresoru informaci, kterou jeho protějšek neodhalil na stejné prahové hodnotě statistické významnosti. Nejvýraznější příklad je rozdíl ve výsledcích pro absolutní a relativní výkon α pásma. Tyto regresory vykazovaly nejvyšší korelační koeficient a přesto absolutní výkon neodhalil, při prahování $p < 0,05$ FWE, negativní korelaci v primárních vizuálních kortexech. Naproti tomu relativní výkon neoznačil jako aktivní gyrus frontalis inferior dextra při stejné hodnotě prahování. Při nastavení prahu $p < 0,001$ bez korekce se sobě výsledky začnou poměrně podobat a negativní korelace mezi EEG signálem z okcipitální oblasti hlavy v daném pásmu a BOLD signálem je viditelná ve všech centrech u obou druhů výkonů. Mezi regresory relativního a absolutního výkonu γ pásma existuje korelace s velikostí koeficientu 0,3. Při nastavení prahové hodnoty $p < 0,001$ bez korekce vyšly naprosto odlišné statistické parametrické mapy negativní korelace mezi EEG z okcipitální oblasti hlavy v daném pásmu a BOLD signálem.

11. Závěr

První část diplomové práce se věnuje základům použitých měřicích metod převážně z důvodu, že fMRI modalita resp. simultánní EEG–fMRI není běžně využívanou a známou technikou hodnocení mozkové aktivity. V úvodní kapitole byly popsány fyziologické podstaty měřených signálů zkoumanými oběma metodami. Následoval teoretický popis elektroencefalografie a funkční magnetické rezonance od elektro-fyzikálních základů měření, přes základy fyziologické interpretace signálů, zatížení signálů šumem, jejich předzpracování, zpracování a následnou samostatnou i společnou analýzu. Problematikou za zabývaly 2.-4. kapitola. V kapitolách je i částečně zpracována metodika simultánního EEG–fMRI měření. Jedná se zejména o zašumění EEG signálu pulsními gradientními artefakty pocházejících z MRI tomografu, jeho odstranění během předzpracování EEG dat, vzájemné spojení EEG–fMRI analýzy pomocí obecného lineárního modelu. Souhrnně se dá tvrdit, že ač jsou obě problematiky odděleny do samostatných kapitol, utvářejí uvedené kapitoly základní představu o myšlence společné EEG–fMRI analýzy a jejích úskalích. Pátá kapitola navazuje popisem různých postupů společných EEG–fMRI analýz publikovaných ve vědeckých časopisech v poslední době.

Z teoretického úvodu diplomové práce vyplývá, že praktická část práce se bude zabývat tvorbou softwaru, který usnadní práci během společné EEG – fMRI analýzy pomocí výkonových spekter EEG signálu. K tomuto účelu vznikl software EEG Regressor Builder, který slouží ke snadnému nastavení analýzy pomocí grafického rozhraní. Software umožňuje tvorbu EEG regresorů z absolutních a relativních hodnot časové změny výkonu EEG signálu v zadaných frekvenčních pásmech zájmu pro zadané elektrody zájmu. Kromě sestavení EEG regresorů je program schopný spočítat i kompletní EEG–fMRI analýzu bez spuštění softwaru SPM8, za pomoci některých skriptových funkcí programu SPM8. Proces výpočtu EEG regresorů, prvky grafického rozhraní, dávkový mód a návaznost na software SPM8 jsou kompletně popsány v kapitole 6. Dávkový mód je spouštěcí skript, který funguje mimo grafické rozhraní a umožňuje uživateli skupinovou EEG–fMRI analýzu pro data od většího počtu pacientů se stejnými parametry nastavení analýzy. Po konzultaci s vedoucím práce a s pracovníky 1. Neurologické kliniky Fakultní nemocnice u Sv. Anny v Brně bylo odsouhlaseno, že metody výpočtu EEG regresorů jsou správné a bezchybné. Software by měl najít uplatnění na pracovištích zabývajících se simultánním EEG–fMRI měřením. Protože bylo kompletní grafické rozhraní situováno do anglického jazyka, bude program přístupný celosvětové komunitě neurologů.

V závěru diplomové práce byla realizována analýza jednotlivců od 3 pacientů pro korelaci negativního výkonu α pásma s BOLD signálem z vizuálního oddball experimentu a skupinová analýza vizuálního oddball experimentu na datech naměřených od 22 pacientů, kde se zkoumaly korelace absolutních a relativních výkonů EEG signálu pro α , β a γ pásmo s BOLD signálem.

Z výsledků analýzy jednotlivců vyplynulo, že maximální možná míra prahování výsledků společné EEG–fMRI analýzy je nejcitlivější na velikost kroku pohybu epochovacího okna EEG signálu v časové oblasti. Časový krok TR se jeví jako příliš dlouhý a nedostatečný. Při zmenšení kroku na TR/2 a TR/4 nebyly prokázány signifikantní rozdíly ve výsledcích a proto se nepovažovalo ani za nutné, vytvářet další podrobnější epochovací krok jako například TR/8. Nepřesnost epochovacího kroku TR se dá ještě poměrně úspěšně odstranit volbou váhovacího okna EEG signálu s dobrým frekvenčním přenosem. Za stabilnější a doporučenou metodu se ale považuje volba epochovacího okna TR/2 či TR/4. Analýza jednotlivců nepotvrdila ani nevyvrátila fakt, zda relativní výkon EEG signálu nese či nenese stejnou informaci jako absolutní výkon. Pokud by nesly stejnou informaci hodnota středního výkonu EEG signálu by v průběhu měření nefluktovala. Mezi pacienty se najdou zástupci, u kterých je střední výkon výrazně proměnlivý, i zástupci, u kterých se zdá být konstantní. Z těchto výsledků vyplývá, že k obecnějším závěrům je nutné

použít druhý stupeň analýzy v rámci skupiny.

Výsledky skupinových analýz prokázaly jasnou návaznost na skutečnosti odehrávající se v průběhu měření experimentu. Vyplynulo z nich, že absolutní a relativní výkon EEG signálu nejsou nosiči totožné informace, protože relativní a absolutní výkon podaly různé výsledky při srovnání stejného frekvenčního pásma, stejného druhu korelace a různého druhu výkonu na stejné hodnotě prahování. Analýza absolutního výkonu EEG signálu z okcipitální oblasti ve třech frekvenčních pásmech zájmu popsala existenci širokospektrální složky, která s BOLD signálem kladně i záporně koreluje v takřka stejných oblastech mozku. Výsledky bylo možné prahovat prahem $p < 0,001$ bez korekce. Při analýze relativního výkonu se stejně nastavenými parametry analýzy, dospěly výsledky ke specificky lokalizovaným oblastem mozkových center, které podle popisu jejich funkčních vlastností odpovídaly souvislostem experimentu. V některých případech výsledky umožňovaly použití i přísnějšího prahování $p < 0,05$ FWE. Pro daný počet voxelů fMRI snímků analyzovaných v diplomové práci odpovídá práh $p < 0,05$ FWE přibližně prahu $p < 0,00001$ bez korekce. Zdá se, že relativní výkon EEG signálu mnohem lépe popisuje způsob, jak fluktuace daného pásma v okcipitální oblasti ovlivňuje konkrétní mozková centra. Podílem výkonu filtrovaného pásma s výkonem celého EEG signálu se pravděpodobně vyrušila širokospektrální složka, se kterou koreloval BOLD signál v případech absolutních výkonů.

Skupinová korelační analýza ukázala, že jednotlivé regresory v různých pásmech pro různý typ výkonu mohou nést podobnou či téměř stejnou informaci, která se jeví stejně či rozdílně vzhledem k nastavené hodnotě prahování. V diplomové práci to platilo pro regresory s korelačním koeficientem vyšším než 0,4. Při hodnotě korelačního koeficientu 0,3 se výsledné statistické parametrické mapy pro dvojici regresorů zcela lišily. Z vysokých vzájemných korelačních koeficientů u absolutních i relativních výkonů β a γ pásma se dá usuzovat, že nárůst a pokles výkonu v těchto pásmech je jistým způsobem spjat. Jejich přesný vzájemný vztah ale z provedené analýzy není možné určit.

K vyvození definitivních závěrů o přesném vlivu EEG signálu na BOLD signál byl model analýzy nastaven příliš obecně, ale k otestování funkčnosti programu a ukázky, zda mezi sebou signály korelují byl dostatečný. Fakt, že byly analýzou jako aktivní označeny oblasti mozku, které s experimentem přímo souvisejí, že tyto výsledky shlédli a odsouhlasil odborník, ukazuje, že má smysl se analýzou simultánních EEG–fMRI dat dále zabývat a že software EEG Regressor Builder bude platným prvkem k usnadnění výpočtu následujících analýz.

Zároveň tato diplomová práce ukázala, že k analýze simultánních EEG–fMRI dat jsou vhodnější data se stimulací během měření než resting-state data. Doposud vydané publikace [15], [16], [19], [21], [24] analyzovaly korelaci mezi EEG a BOLD signálem pouze na resting-state datech. V publikacích vycházely převážně negativní korelace mezi α pásmem a BOLD signálem v okcipitálních a parietálních oblastech hlavy, což není informace, která by se dala srovnávat s výsledky uvedenými v diplomové práci, protože se jedná o naprosto odlišný druh dat. Důležitým faktem, který vyšel z těchto článků, je skutečnost, že autoři si na resting-state datech nemohli po skupinových analýzách dovolit zdaleka tak přísná prahování jaká byla uvedena v této diplomové práci. Prahování v publikacích bývalo $p < 0,002$ bez korekce nebo $p < 0,005$ bez korekce. Momentálně pravděpodobně neexistují žádné jiné publikace s výsledky simultánního EEG–fMRI měření než na resting-state datech.

Nakonec je nutné zhodnotit metodu měření simultánních EEG dat analyzovaných v této diplomové práci. Měření simultánních EEG dat započalo přesně v okamžik funkčního snímání obrazů MRI tomografem a ukončilo se v okamžiku ukončení MRI snímání. Při epochování EEG signálu na sekce s délkou okna $TR/2$ se musely z analýzy vyloučit první a poslední fMRI snímky z každého měření. Validní konvoluce EEG regresoru s hemodynamickou odezvou zapříčinila vyloučení dalších fMRI snímků. Přesně to bylo tolik

funkčních snímků ze začátku fMRI měření, kolik vzorků obsahovala impulsní charakteristika hemodynamické odezvy. Naštěstí každé měření v této práci obsahovalo dostatek funkčních snímků a dá se předpokládat, že zkrácení každého fMRI měření z 256 funkčních skenů na 235 nijak výrazně nezkreslilo statistické výpočty. Nicméně pro další následující měření by bylo vhodné započít simultánní měření EEG signálů již dostatečnou dobu před fMRI měřením (doba délka_impulsní_charakteristiky_HRF*TR + TR je minimální) a zakončit ji alespoň až za TR dobu po ukončení fMRI snímání. Při tomto nastavení simultánního EEG–fMRI měření by nebylo třeba vyřazovat žádné funkční snímky z analýzy, aniž by konvolované EEG regresory obsahovaly přechodové jevy konvoluce.

12. Seznam literatury

- [1] LAUFS, H et al. Recent advances in recording electrophysiological data simultaneously with magnetic resonance imaging. *NeuroImage*. 2008, roč. 40, č. 2, s. 515-28.
- [2] LIU, Zhongming, DING, Lei, HE, Bin. Integration of EEG/MEG with MRI and fMRI. *IEEE engineering in medicine and biology magazine: the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society*. 2006, roč. 25, č. 4, s. 46-53.
- [3] RITTER, Petra, VILLRINGER, Arno. Simultaneous EEG-fMRI. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2006, roč. 30, č. 6, s. 823-38.
- [4] HUETTEL, Scott A, SONG, Allen W, MCCARTHY, Gregory. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. druhé vyd. Sunderland: Sinauer Associates, Inc, 2009. ISBN 978-0-87893-286-3.
- [5] SOTERO, Roberto C, TRUJILLO-BARRETO, Nelson J. Biophysical model for integrating neuronal activity, EEG, fMRI and metabolism. *NeuroImage*. 2008, roč. 39, č. 1, s. 290-309.
- [6] TICHÝ, František et al. *Histologie: Cytologie a obecná histologie*. 1. vyd. Brno: Ediční středisko veterinární a farmaceutické univerzity, 2000. ISBN 80-85114-86-0.
- [7] TICHÝ, František, HORKÝ, Drahomír. *Histologie: Mikroskopická anatomie*. 1. vyd. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, 2004. ISBN 80-7305-495-7.
- [8] ALBERTS, Bruce et al. *Základy buněčné biologie*. 2. vyd. Ústí nad Labem: Espero Publishing, 1998. ISBN 80-902906-2-0.
- [9] ŠIMURDA, Jiří. *Bioelektrické jevy*. Brno: Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2000.
- [10] TROJAN, Stanislav et al. *Lékařská fyziologie*. 4. vyd. Praha: GRADA Publishing, 2003. ISBN 80-247-0512-5.
- [11] DOSTÁL, Jiří. *Biochemie pro bakaláře*. Brno: Masarykova univerzita v Brně, 2005.
- [12] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 3*. 2. upr. vyd. Praha, 2004. ISBN 80-247-1132-X.
- [13] VOJTĚCH, Z. *EEG v epileptologii dospělých*. 1. vyd. Praha: GRADA publishing, 2004. ISBN 80-247-0690-3.
- [14] JIŘÍ, Rozman et al. *Elektronické přístroje v lékařství*. Praha: Academia, 2006. ISBN 80-200-1308-3.
- [15] JAN, Jiří. *Číslicová filtrace, analýza a restaurace signálů*. 2. upr. vyd. Brno: VUTUM, 2002. ISBN 80-214-2911-9.
- [16] DRASTICH, Aleš. *Tomografické zobrazovací systémy*. 1. vyd. Brno: VUT, 2004. ISBN 80-214-2788-4.
- [17] FMRI TEAM BRNO. FMRI Brno. [online]. [cit. 2012-04-29], Dostupné z: http://fmri.mchmi.com/main_index.php
- [18] BRÁZDIL, M. et al. Effective connectivity in target stimulus processing: a dynamic causal modeling study of visual oddball task. *NeuroImage*. 2007, roč. 35, č. 2, s. 823-835.
- [19] WELLCOME TRUST CENTRE FOR NEUROIMAGING. Statistical Parametric Mapping. [online]. [cit. 2012-04-29], Dostupné z: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>
- [20] LAUFS, H et al. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *NeuroImage*. 2003, roč. 19, č. 4, s. 1463-1476.

- [21] LAUFS, H et al. Where the BOLD signal goes when alpha EEG leaves. *NeuroImage*. 2006, roč. 31, č. 4, s. 1408-18.
- [22] GOLDMAN, R.I. et al. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport*. 2002, č. 13, s. 2487-2492.
- [23] GONÇALVES, S I et al. Correlating the alpha rhythm to BOLD using simultaneous EEG/fMRI: inter-subject variability. *NeuroImage*. 2006, roč. 30, č. 1, s. 203-13.
- [24] MOOSMANN, Matthias et al. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *NeuroImage*. 2003, roč. 20, č. 1, s. 145-158.
- [25] BÉNAR, Christian-G et al. Single-trial analysis of oddball event-related potentials in simultaneous EEG-fMRI. *Human brain mapping*. 2007, roč. 28, č. 7, s. 602-13.
- [26] GROUILLER, Frédéric et al. A comparative study of different artefact removal algorithms for EEG signals acquired during functional MRI. *NeuroImage*. 2007, roč. 38, č. 1, s. 124-37.
- [27] YUAN, Han et al. Negative covariation between task-related responses in alpha/beta-band activity and BOLD in human sensorimotor cortex: an EEG and fMRI study of motor imagery and movements. *NeuroImage*. 2010, roč. 49, č. 3, s. 2596-606.
- [28] VULLIEMOZ, S et al. Continuous EEG source imaging enhances analysis of EEG-fMRI in focal epilepsy. *NeuroImage*. 2010, roč. 49, č. 4, s. 3219-29.
- [29] DAUNIZEAU, Jean et al. Symmetrical event-related EEG/fMRI information fusion in a variational Bayesian framework. *NeuroImage*. 2007, roč. 36, č. 1, s. 69-87.
- [30] LUESSI, Martin et al. Bayesian symmetrical EEG/fMRI fusion with spatially adaptive priors. *NeuroImage*. 2011, roč. 55, č. 1, s. 113-32.
- [31] EICHELE, Tom, CALHOUN, Vince D, DEBENER, Stefan. Mining EEG-fMRI using independent component analysis. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2009, roč. 73, č. 1, s. 53-61.
- [32] LEE, Soo-young. Independent component analysis and beyond in brain imaging: eeg, meg, fmri, and pet. *Quantum*. roč. 1, s. 404-412.
- [33] RODIONOV, R et al. Independent component analysis of interictal fMRI in focal epilepsy: comparison with general linear model-based EEG-correlated fMRI. *NeuroImage*. 2007, roč. 38, č. 3, s. 488-500.
- [34] OPPENHEIM, A. V., SCHAFER, R. W. *Discrete-Time Signal Processing*. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall, 1999.
- [35] MELOUN, Milan, MILITKÝ, Jiří. *Statistická analýza experimentálních dat*. 2. upr. vyd. Praha: Academia, 2004. ISBN 80-200-1254-0.
- [36] FIEDLER, Miroslav. *Speciální matice a jejich použití v numerické matematice*. 1. vyd. Praha: SNTL, 1981.
- [37] Circle of Willis. *WDict* [online]. 2011 [cit. 2012-04-29], Dostupné z: <http://wdict.net/word/circle+of+willis/>
- [38] Cévní zásobení mozku. *Wikipedie* [online]. 2012 [cit. 2012-04-29], Dostupné z: http://cs.wikipedia.org/wiki/Cévní_zásobení_mozku
- [39] Anatomie lidského těla. *Anatomie-lidskeho-tela.kvalitne.cz* [online]. [cit. 2012-04-29] Dostupné z:

<http://anatomie-lidskeho-tela.kvalitne.cz/obehova-soustava.html>

- [40] Fyziologie tělesné zátěže: Metabolismus. *IS MUNI* [online]. 2006 [cit. 2012-04-29], Dostupné z: <http://is.muni.cz/elportal/estud/fsps/js07/fyzio/texty/ch02.html>
- [41] Complete neuron cell diagram. *Wikipedie* [online]. 2012 [cit. 2012-04-29], Dostupné z: http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Complete_neuron_cell_diagram_en.svg

13. Seznam obrázků

Obr. 2.1: Složení neuronu [41].....	10
Obr. 2.2: Metabolismus glukosy [40].....	11
Obr. 2.3: Cévní zásobení mozku [39].....	12
Obr. 2.4: Anastomický okruh [37,38]	13
Obr. 4.1: T1 a T2 relaxace po 90° RF pulsu [17].....	21
Obr. 4.2: Gradientní echo-planární snímání [17].....	22
Obr. 4.3: Hemodynamická odezva po stimulaci jednotkovým impulsem.....	23
Obr. 4.4: Výměna O ₂ a CO ₂ v nervových buňkách [4].....	23
Obr. 4.5: Obecný lineární model - maticový zápis.....	25
Obr. 6.1: Blokové schéma EEG Regressor Builderu.....	30
Obr. 6.2: Členění EEG signálu na sekce.....	31
Obr. 6.3: EEG Regressor Builder - karta Data Import.....	33
Obr. 6.4: EEG Regressor Builder - karta Electrode Selection: 30-elektrodová čepice.....	34
Obr. 6.5: EEG Regressor Builder - karta Electrode Selection: 19-elektrodová čepice.....	34
Obr. 6.6: EEG Regressor Builder - karta EEG Signal Parameters.....	35
Obr. 6.7: EEG Regressor Builder - karta Regressor Method.....	36
Obr. 6.8: EEG Regressor Builder - karta Place to Save.....	37
Obr. 6.9: Blokové schéma EEG-fMRI analýzy.....	39
Obr. 6.10: Program SPM8.....	39
Obr. 7.1: Ukázka modelové matice pro EEG-fMRI analýzu každého jednotlivce.....	41
Obr. 9.1: Výsledné aktivační mapy: MIP (a); projekce korelace na anatomickém snímku (b).....	47
Obr. 9.2: Výsledné aktivační mapy: MIP (a); projekce korelace na anatomickém snímku (b), (c). .	47
Obr. 9.3: Výsledné aktivační mapy: MIP (a); projekce korelace na anatomickém snímku (b), (c). .	48
Obr. 9.4: Výsledné aktivační mapy: MIP (a); projekce korelace na anatomickém snímku (b).....	48
Obr. 9.5: Výsledné aktivační mapy: MIP (a); projekce korelace na anatomickém snímku (b).....	49
Obr. 9.6: Výsledné aktivační mapy: projekce korelace na anatomickém snímku (a), (b), (c).....	49
Obr. 9.7: Výsledné aktivační mapy: MIP (a), (d); projekce korelace na anatomickém snímku (b), (c), (e).....	50

14. Seznam tabulek

Tab. 3.1: Frekvenční pásma EEG signálu.....	17
Tab. 6.1: Váhovací okna signálu v EEG Regressor Builderu [34].....	32
Tab. 8.1: Statistické parametrické mapy analýzy Pacienta1 pro všechny možné kombinace nastavení.....	43
Tab. 8.2: Statistické parametrické mapy analýzy Pacienta2 pro Bartlettovo okno.....	45
Tab. 8.3: Statistické parametrické mapy analýzy Pacienta3 pro Bartlettovo okno.....	46
Tab. 9.1: Matice vzájemných průměrných korelací mezi EEG regresory.....	51

15. Seznam zkratk

- AP – akční potenciál
- ATP – adenosintrifosfát
- BOLD – míra závislosti okysličení krve
- deoxy-Hb – deoxyhemoglobin
- EEG – elektroencefalogram, elektroencefalograf
- EPSP – excitační postsynaptický potenciál
- fMRI – funkční magnetická rezonance
- FWE – family wise error; korekce chyby zobrazení neaktivních voxelů za aktivní
- GE – gradientní echo-planární snímání
- GLM – obecný lineární model
- GTP – guanintrifosfát
- HRF – hemodynamická odezva
- MIP – Maximum Intensity Projection; statistická parametrická mapa výsledku aktivity mozku
- MNI – Montreal Neurological Institute; publikovali systém soustavy souřadnic normalizovaného modelu mozku
- MRI – zobrazování magnetickou rezonancí
- IPSP – inhibiční postsynaptický potenciál
- oxy-Hb - oxyhemoglobin
- SE – spin-echo snímání
- SPM – Statistical Parametric Mapping; software pro analýzu fMRI dat
- TE – doba echo odezvy
- TR – doba jednoho MRI skenu

16. Seznam příloh

- *Příloha č. 1:* CD se zdrojovými kódy softwaru EEG Regressor Builder
- *Příloha č. 2:* Manuál k softwaru EEG Regressor Builder
- *Příloha č. 3:* Skupinová analýza EEG regresorů pomocí korelační matice

Příloha č. 2: Manuál k softwaru EEG Regressor Builder

Obsah

Výpočetní nároky na hardware.....	1
Grafické rozhraní.....	2
Úvodní okno.....	2
Nastavení parametrů analýzy: Power Values Analyses.....	2
Karta Data Import.....	2
Načtení EEG dat.....	3
Zadání doby fMRI skenu.....	3
Načtení fMRI dat.....	3
Karta Electrode Selection.....	4
Karta EEG Signal Parameters.....	5
Karta Regressor Method.....	6
Karta Place to Save.....	6
Dávkový mód.....	8

Výpočetní nároky na hardware

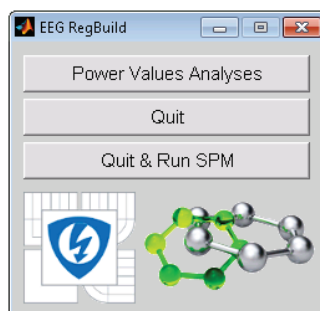
Pro plynulý chod výpočetních algoritmů kompletní EEG–fMRI analýzy se doporučuje jako minimální fyzická paměť RAM 2 GB a taktovací frekvence procesoru počítače alespoň 2,5 GHz.

Při menší kapacitě fyzické paměti se může stát, že se kompletní EEG–fMRI analýza nespočítá kvůli nedostatku paměťového prostoru.

Výpočet analýzy je možný provést i na procesoru s nižší taktovací frekvencí, ale doba trvání výpočtu analýzy se významně prodlouží.

Grafické rozhraní

Úvodní okno



Obr. 1: Úvodní okno

Stisknutím tlačítka *Power Values Analyses* otevřete okno nastavení parametrů tvorby EEG regresorů pomocí časových změn výkonu EEG signálu pro společnou EEG–fMRI analýzu.

Tlačítkem *Quit* ukončíte program EEG Regressor Builder.

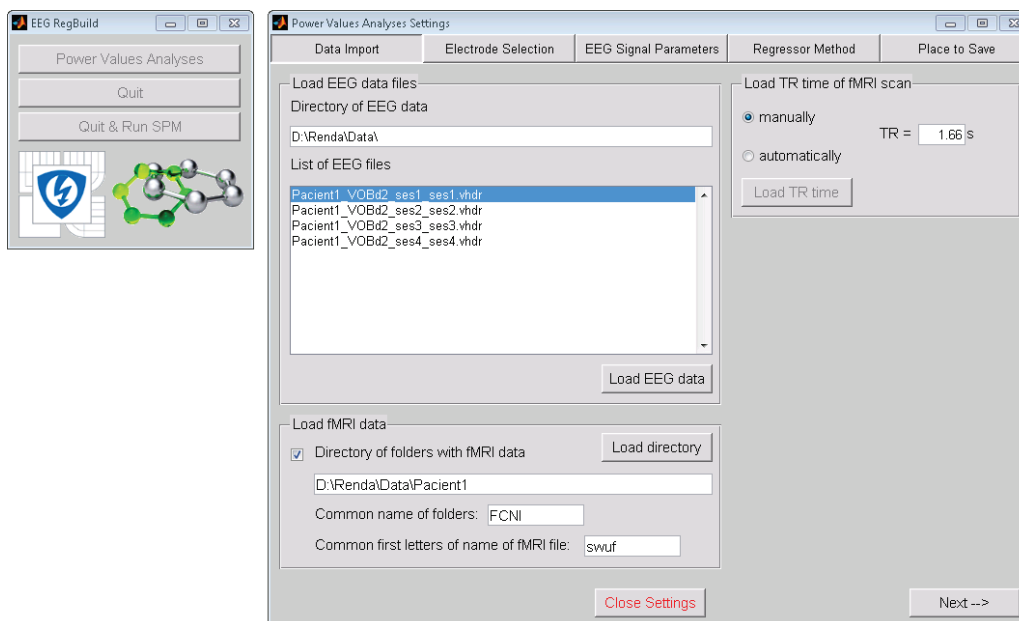
Tlačítkem *Quit & Run SPM* ukončíte program EEG Regressor Builder a spustíte program Statistical Parametric Mapping (SPM).

Nastavení parametrů analýzy: Power Values Analyses

Kompletní nastavení parametrů je rozděleno do pěti záložkových karet (*Data Import*, *Electrode Selection*, *EEG Signal Parameters*, *Regressor Method* a *Place to Save*). Mezi záložkovými kartami se pohybujete pomocí tlačítek *Next* → a ← *Back* nebo klikáním na samotné záložkové karty.

Tlačítkem *Close Settings* zavřete nastavovací okno.

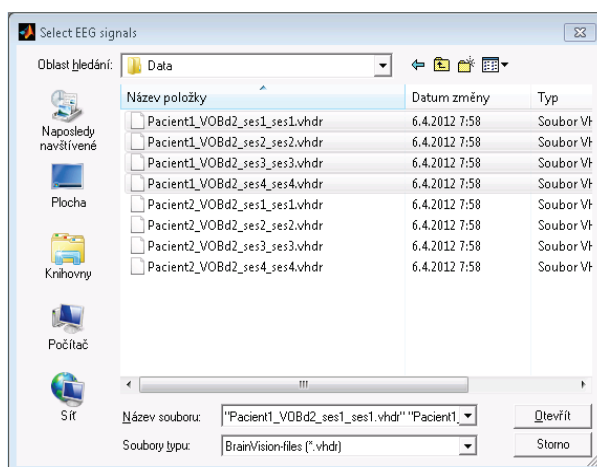
Karta Data Import



Obr. 2: Karta Data Import

Načtení EEG dat

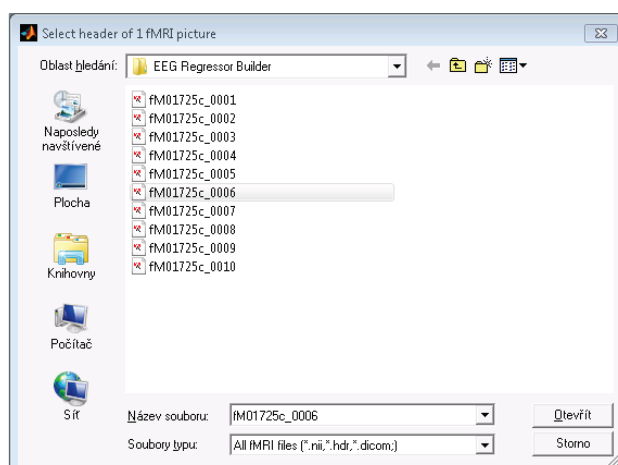
Naměřené soubory s EEG daty vyberete tlačítkem *Load EEG data* (viz Obr. 2) po jehož stisku se otevře dialogové okno (viz Obr. 3), kde multi-označením vyberete soubory ze všech měření jednoho pacienta (viz obrázek za odstavcem). EEG Regressor Builder předpokládá, že délka EEG signálů přesně odpovídá době fMRI akvizice a že EEG data ze všech měření jsou uložena v jedné složce.



Obr. 3: Výběr EEG dat

Zadání doby fMRI skenu

Čas funkčního skenu (TR) můžete zadat dvěma cestami. Buď manuálním zapsáním do kolonky v panelu *Load TR time of fMRI scan* (viz Obr. 2) nebo automatickým načtením z jednoho nepředzpracovaného funkčního snímku. Přepnutím výběrového menu na *automatically* (viz Obr. 2) zpřístupníte tlačítko *Load TR time* (viz Obr. 2), po jehož stisknutím otevřete okno pro výběr nepředzpracovaného snímku (viz Obr. 4).

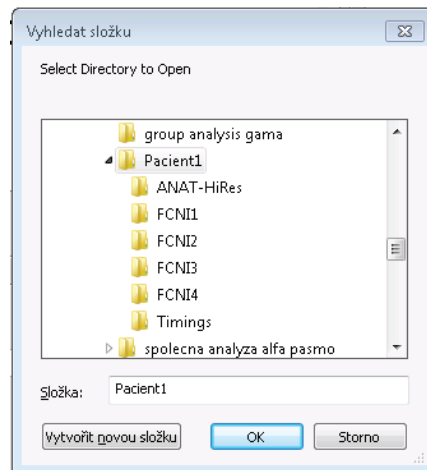


Obr. 4: Načtení TR času z nepředzpracovaného fMRI skenu

Načtení fMRI dat

Označením nebo odznačením zaškrťovacího pole na panelu *Load fMRI data* rozhodujete, zda se do dávkového souboru načtou předzpracovaná fMRI data pomocí EEG Regressor builderu či nikoliv. Stiskem tlačítka *Load directory* vyberete složku, ve které jsou uložena předzpracovaná fMRI data (viz Obr. 5).

Software předpokládá, že data z jednotlivých měření jsou uložena v podsložkách se společným názvem *FCNI* a jsou číslovány 1, 2, 3, 4,... (viz obrázek nad textem) a že názvy předzpracovaných snímků v každé podsložce začínají znaky *swuf*. Znaky *FCNI* a *swuf* jsou v programu předdefinované jako defaultní, můžete je přepsat podle potřeby ve spuštěném grafickém rozhraní nebo máte druhou možnost je natrvalo předdefinovat ve zdrojovém kódu funkce *EEG_Regressor_Builder.m* změnou parametru 'String' u proměnných uvedených pod obrázkem 5.

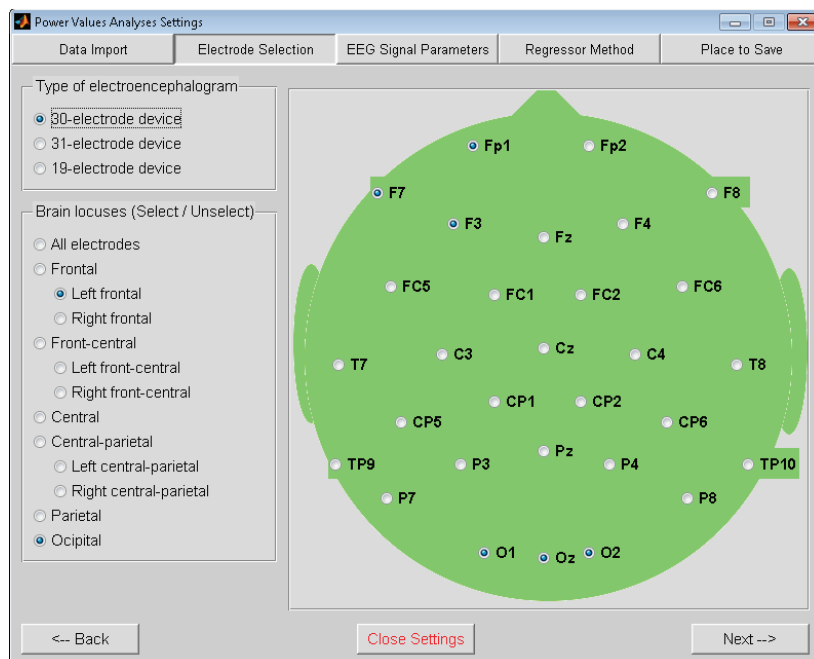


Obr. 5: Načtení složky s předzpracovanými fMRI daty

```
h.fmri_edit2 = uicontrol(...
    'String','FCNI',...
    'Units','pixels',...
    'FontSize',h.font_size,...
    'BackgroundColor',h.color_bg_white,...
    'parent',h.fmri,...
    'Style','Edit',...
    'HorizontalAlignment','left',...
    'Position',[h.fmri_edit2_posx
                h.fmri_text2_posy
                h.fmri_edit2_width
                h.text21_height]);

h.fmri_edit3 = uicontrol(...
    'String','swuf',...
    'Units','pixels',...
    'FontSize',h.font_size,...
    'BackgroundColor',h.color_bg_white,...
    'parent',h.fmri,...
    'Style','Edit',...
    'HorizontalAlignment','left',...
    'Position',[h.fmri_edit3_posx
                h.fmri_text3_posy
                h.fmri_edit2_width
                h.text21_height]);
```

Karta Electrode Selection



Obr. 6: Karta Electrode Selection

Přepínáním aktivního pole v panelu *Type of electroencephalogram* (viz Obr. 6) vyberete druh použité EEG čepice. Elektrody zájmu vybíráte kliknutím myši za aktivní na symbolickou elektrodu na zeleném rastru hlavy (viz Obr. 6) nebo výběrem předdefinované oblasti hlavy v panelu *Brain Locuses* (viz Obr. 6).

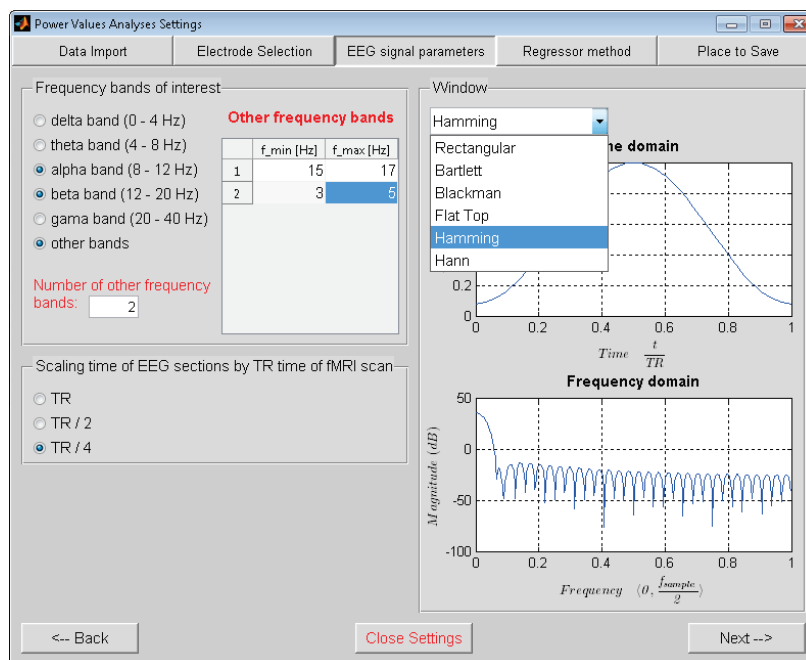
Opětovné kliknutí na již označenou elektrodu či oblast hlavy funguje jako odznačení.

Karta EEG Signal Parameters

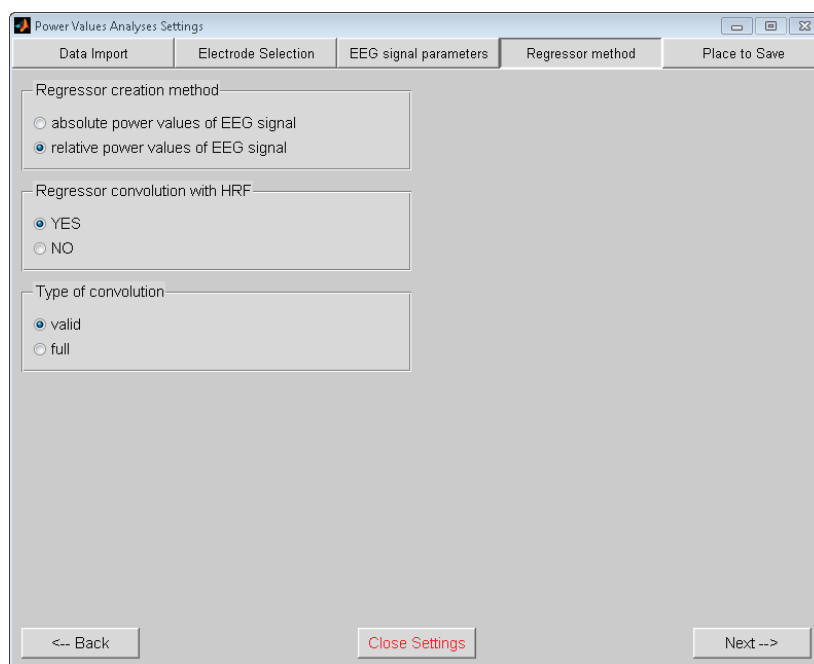
Frekvenční pásma zájmu vyberete označením za aktivní některá z předdefinovaných frekvenčních pásem nebo po označení pole *other bands* se Vám zpřístupní zadávací tabulka, kde si můžete nadefinovat vlastní libovolný počet a rozsah frekvenčních pásem (viz Obr. 7).

Na panelu *Scaling time of EEG sections by TR time of fMRI scan* (viz Obr. 7) nastavíte jednu ze tří možných velikostí posunu epochovacího okna (TR, TR/2, TR/4) EEG signálu (délka okna je TR).

Rozkliknutím pop-up menu v panelu Window volíte jedno z šesti možných váhovacích oken signálu (viz Obr. 7).



Obr. 7: Karta EEG signal parameters



Obr. 8: Karta Regressor Method

Karta Regressor Method

Na této kartě zvolíte druh výkonu EEG signálu, který se bude počítat (absolutní / relativní). Na druhém panelu rozhodnete zda se budou EEG regresory konvolovat s hemodynamickou odezvou nebo ne. Pokud vyberete možnost Ano, zpřístupní se Vám panel s nabídkou typu konvoluce (viz Obr. 8).

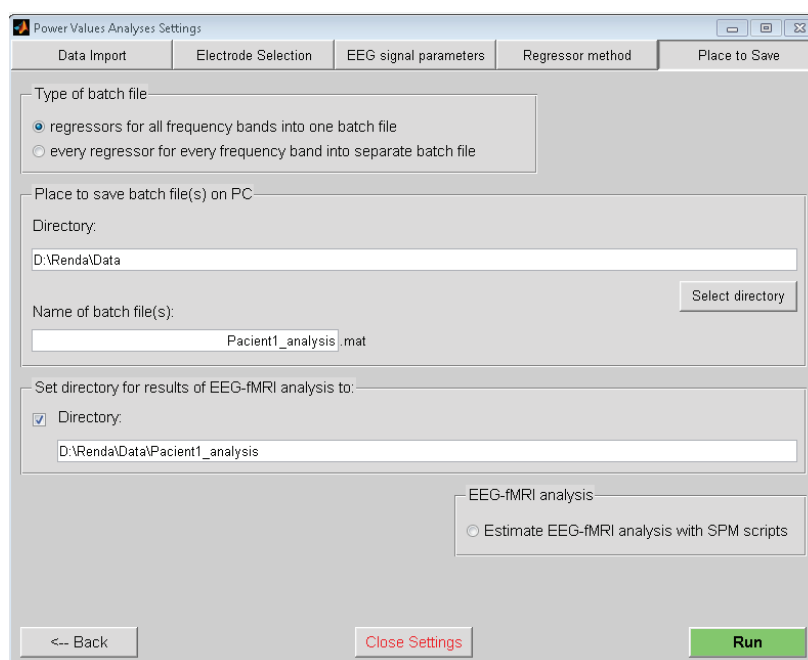
Při volbě *validního* typu konvoluce je třeba z analýzy vyškrtnout tolik fMRI skenů ze začátku měření, kolik vzorků měla impulsní charakteristika hemodynamické odezvy. Pokud je nastaveno načtení fMRI dat do dávkového módu pomocí EEG Regressor Builderu, software toto ošetření provede automaticky za Vás.

Při úplné konvoluci je délka EEG regresoru stejná jako počet fMRI skenů.

Karta Place to Save

Na panelu *Type of batch file* rozhodujete, zda se všechny EEG regresory ze všech frekvenčních pásem zájmu uloží do jednoho dávkového souboru nebo každý separátně do zvláštního (viz Obr. 9).

Na panelu *Place to save batch file(s) on PC* volíte složku, kam se bude dávkový soubor ukládat, a název souboru bez *.mat* přípony (viz Obr. 9). Složku lze zvolit manuálním zapsáním cesty nebo zvolením pomocí tlačítka *Select Directory*, kdy se otevře okno pro výběr složky (viz Obr. 10). Název souboru se zapisuje manuálně do pole *Name of batch files(s)*. Pokud vyberete možnost uložit každý regresor z každého frekvenčního pásma do zvláštního dávkového souboru, automaticky se začnou názvy dávkových souborů v pořadí frekvenčních pásem číslovat hodnotami 1, 2, 3,...



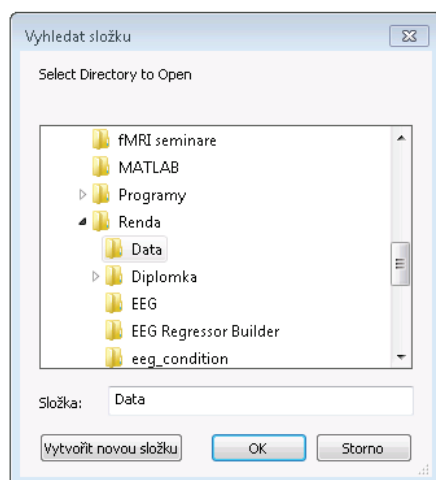
Obr. 9: Karta Place to Save

Zaškrtnutím označovacího pole za aktivní na panelu *Set directory for results of EEG-fMRI analysis to:* zpřístupníte možnost nastavení složky v dávkovém souboru, kam se budou ukládat mezivýsledky (soubor *SPM.mat*) a výsledky EEG-fMRI analýzy. Cesta a složka, která je vidět na obrázku 9 se generuje automaticky. Program ve složce Data vytvoří složku *Patient1_analysis*. Pokud máte zvolenu možnost tvorby zvláštního dávkového souboru pro každé frekvenční pásmo, číslovají se vytvořené složky hodnotami 1, 2, 3,... Cestu a název vytvořené složky máte možnost manuálně přepsat a změnit.

Pokud jste zvolil na kartě Data Import (viz Obr. 2) načtení předzpracovaných fMRI dat pomocí EEG Regressor Builderu do dávkového souboru a zároveň nastavil složku pro ukládání mezivýsledků (karta Place to Save, Obr. 9), zpřístupní se Vám *panel EEG-fMRI analysis* (viz Obr. 9), kde můžete zvolit výpočet kompletní EEG-fMRI analýzy mimo program SPM.

V tento okamžik máte nastaveny všechny parametry pro tvorbu EEG regresoru. Pokud jste pomocí

programu nastavil i načtení fMRI dat a složku pro ukládání mezivýsledků, máte analýzu předchystanou k celému výpočtu. Stisknutím tlačítka *Run* spustíte výpočty (viz Obr. 9).



Obr. 10: Nastavení složky pro ukládání mezivýsledků a výsledků

Dávkový mód

Dávkový mód je spouštěcí skript (*batch_script.m*), pomocí kterého můžete spouštět výpočetní algoritmy EEG Regressor Builderu mimo grafické rozhraní programu pro skupinu pacientů se stejnými parametry nastavení EEG–fMRI analýzy. Dávkový mód Vám poskytuje stejné možnosti nastavení jako grafické rozhraní. Analýzu v dávkovém módu nastavíte zadefinováním dvou strukturovaných proměnných: *parameter* a *patient*. Parametry obou struktur a jejich kódování vidíte v tabulkách. Po nastavení obou proměnných spustíte skript a proběhnou výpočty.

Tab. 1: Parametry a kódování struktury parameter

freq_bands	Matice frekvenčních pásem zájmu [dolní_mez1 horní_mez1; dolní_mez2 horní_mez2; ...] Př: [5 8; 10 15; 20 21]
electrodes	Seznam elektrod zájmu formát: { ' ' } Př: { 'O1' 'Oz' 'O2' }
TR_MRI	Doba jednoho fMRI skenu Př: 1.66
regressor_method	Typ výkonu EEG, který se má počítat 1 ... absolutní výkon 2 ... relativní výkon
convolution_type	Způsob konvoluce EEG regresoru s hemodynamickou odezvou 1 ... validní konvoluce 2 ... úplná konvoluce 3 ... nekonvolovat
window	Typ váhovacího okna 1 ... Rectangular okno 2 ... Bartletovo okno 3 ... Blackmanovo okno 4 ... Flat top okno 5 ... Hammingovo okno 6 ... Hannovo okno
time_scaling	Velikost posunu epochovacího okna 1 ... podle TR 2 ... podle TR/2 3 ... podle TR/4
batch_type	Způsob tvorby dávkového souboru 1 ... všechny regresory ze všech frekvenčních pásem do dávkového jednoho souboru 2 ... regresory pro každé frekvenční pásmo do zvláštního dávkového souboru
load_fmri	Načtení fMRI dat do dávkového souboru 0 ... nenačíst 1 ... načíst
set_directory	Nastavit složku pro ukládání mezivýsledků v dávkovém souboru 0 ... nenastavit 1 ... nastavit
estimate	Výpočet kompletní EEG – fMRI analýzy 0 ... nespočítat celou analýzu 1 ... spočítat celou analýzu

Pozn.: Pokud nastavíte některý z parametrů *load_fmri* nebo *set_directory* 0 a přitom parametr *estimate* jako 1, výpočet nebude fungovat, protože v dávkovém souboru nebudou nastavena fMRI data nebo složka,

kam se mají ukládat mezivýsledky a výsledky.

Tab. 2: Parametry a kódování proměnné $patient(i)$

EEG_data_names	Seznam názvů EEG dat - pro jedno měření: 'nazev_EEG_souboru.mat' - pro více měření : { 'nazev_EEG_souboru_sess1.mat' ... 'nazev_EEG_souboru_sess2.mat' ... 'nazev_EEG_souboru_sess3.mat' }
EEG_data_directory	Cesta ke složce, kde jsou uložena EEG data Př: 'C:\Slozka\Slozka_EEG_data'
save_directory	Cesta ke složce, kam se uloží výsledné dávkové soubory Př: 'C:\Slozka\Slozka_uloz_batch'
save_name	Název dávkového souboru bez koncovky .mat Př: 'davka'
fmri_directory	Cesta ke složce, kde jsou uložena fMRI data Př: 'C:\Slozka\Slozka_fmri_data'
fmri_folder	Společné jméno složek s jednotlivými fMRI měřeními Př: 'FCNI'
fmri_name	Společný začátek názvu předzpracovaných fMRI snímků ve složkách fmri_folder Př: 'swuf'
result_folder	Cesta ke složce a její název, která se vytvoří pro ukládání mezivýsledků a výsledků Př: 'C:\Slozka\Slozka_vysledky'

Pozn.: Tyto parametry se nastavují pro každého pacienta zvlášť, každý pacient je odlišen indexem $i \in \{1, 2, 3, \dots\}$.

Příloha č. 3: Skupinová analýza EEG regresorů pomocí korelační matice

Pacient 1

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,2559	0,3293	0,5572	-0,2787	-0,3561
β absolutní		1,0000	0,4751	-0,0518	0,4594	-0,0631
γ absolutní			1,0000	-0,1575	-0,1246	0,1368
α relativní				1,0000	0,2926	0,2917
β relativní					1,0000	0,6120
γ relativní						1,0000

Pacient 2

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,6729	0,2994	0,6883	0,0630	-0,1575
β absolutní		1,0000	0,3683	0,2726	0,5316	-0,0612
γ absolutní			1,0000	-0,1377	-0,1744	0,6958
α relativní				1,0000	0,2787	-0,2079
β relativní					1,0000	-0,0738
γ relativní						1,0000

Pacient 3

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,5866	0,2098	0,7792	-0,2978	-0,5194
β absolutní		1,0000	0,4054	0,4234	0,3545	-0,1731
γ absolutní			1,0000	0,0356	0,0897	0,4728
α relativní				1,0000	0,0347	-0,2934
β relativní					1,0000	0,5641
γ relativní						1,0000

Pacient 4

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,6627	0,6502	0,4144	-0,4218	-0,4282
β absolutní		1,0000	0,6945	-0,0656	0,0235	-0,3624
γ absolutní			1,0000	0,0022	-0,2867	0,0271
α relativní				1,0000	0,0654	0,0523
β relativní					1,0000	0,4585
γ relativní						1,0000

Pacient 5

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,6741	0,5673	0,4498	-0,1933	-0,3662
β absolutní		1,0000	0,6873	0,1130	0,1878	-0,2486
γ absolutní			1,0000	0,0975	0,0184	0,0509
α relativní				1,0000	0,4450	0,4234
β relativní					1,0000	0,7494
γ relativní						1,0000

Pacient 6

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,2930	0,3592	0,6921	-0,2566	-0,3841
β absolutní		1,0000	0,4424	-0,0803	0,6238	-0,1429
γ absolutní			1,0000	-0,0764	-0,0199	0,1605
α relativní				1,0000	-0,0557	0,0574
β relativní					1,0000	0,4210
γ relativní						1,0000

Pacient 7

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,7349	0,6548	0,4025	-0,1643	-0,2694
β absolutní		1,0000	0,5792	0,0957	0,2910	-0,2547
γ absolutní			1,0000	-0,0198	-0,2381	0,2692
α relativní				1,0000	0,2595	0,1342
β relativní					1,0000	0,2043
γ relativní						1,0000

Pacient 8

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,7584	0,5307	0,4244	0,1428	-0,1309
β absolutní		1,0000	0,5890	0,1548	0,3662	-0,1013
γ absolutní			1,0000	-0,0592	-0,0338	0,2429
α relativní				1,0000	0,6913	0,5166
β relativní					1,0000	0,5841
γ relativní						1,0000

Pacient 9

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,2339	0,0925	0,7252	-0,0968	-0,3047
β absolutní		1,0000	0,2762	0,0045	0,7583	-0,0577
γ absolutní			1,0000	-0,1246	0,0999	0,6059
α relativní				1,0000	0,1438	0,0815
β relativní					1,0000	0,3418
γ relativní						1,0000

Pacient 10

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,5964	0,6649	0,5664	-0,2297	-0,0775
β absolutní		1,0000	0,4988	0,0562	0,0570	-0,2516
γ absolutní			1,0000	0,4438	-0,0549	0,3385
α relativní				1,0000	0,2448	0,4864
β relativní					1,0000	0,4673
γ relativní						1,0000

Pacient 11

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,5902	0,6118	0,6119	-0,3420	-0,5751
β absolutní		1,0000	0,5794	0,2676	0,2151	-0,4160
γ absolutní			1,0000	0,3350	-0,1589	-0,1468
α relativní				1,0000	0,1889	0,0308
β relativní					1,0000	0,6132
γ relativní						1,0000

Pacient 12

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,2968	0,1936	0,7748	-0,3186	-0,4196
β absolutní		1,0000	0,2867	0,0708	0,5125	-0,1397
γ absolutní			1,0000	-0,0679	-0,0629	0,4626
α relativní				1,0000	-0,0046	-0,1069
β relativní					1,0000	0,4830
γ relativní						1,0000

Pacient 13

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,5777	0,2983	0,7482	0,2513	-0,1134
β absolutní		1,0000	0,3852	0,3027	0,7055	0,0422
γ absolutní			1,0000	0,0279	0,1007	0,5675
α relativní				1,0000	0,4608	0,1457
β relativní					1,0000	0,3522
γ relativní						1,0000

Pacient 14

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,7097	0,4995	0,5267	0,2429	-0,2441
β absolutní		1,0000	0,6437	0,1748	0,6454	-0,0653
γ absolutní			1,0000	-0,0188	0,2624	0,2884
α relativní				1,0000	0,4363	0,2756
β relativní					1,0000	0,4389
γ relativní						1,0000

Pacient 15

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,5618	0,4590	0,5683	-0,0148	-0,1032
β absolutní		1,0000	0,4672	0,0943	0,5457	0,0006
γ absolutní			1,0000	-0,0531	-0,0784	0,5202
α relativní				1,0000	0,3361	0,1891
β relativní					1,0000	0,3131
γ relativní						1,0000

Pacient 16

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,6420	0,3172	0,6897	0,1988	-0,1230
β absolutní		1,0000	0,3456	0,3572	0,5570	-0,1221
γ absolutní			1,0000	0,2126	0,1681	0,4374
α relativní				1,0000	0,5963	0,4580
β relativní					1,0000	0,5849
γ relativní						1,0000

Pacient 17

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,4542	0,2655	0,6093	-0,2130	-0,4527
β absolutní		1,0000	0,3731	0,0493	0,5323	-0,1851
γ absolutní			1,0000	0,0977	0,1407	0,4165
α relativní				1,0000	0,0888	0,0861
β relativní					1,0000	0,5042
γ relativní						1,0000

Pacient 18

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,5865	0,3603	0,6009	-0,2272	-0,2913
β absolutní		1,0000	0,3308	0,2324	0,2512	-0,1801
γ absolutní			1,0000	-0,0289	-0,2099	0,4552
α relativní				1,0000	0,3357	0,0896
β relativní					1,0000	0,4436
γ relativní						1,0000

Pacient 19

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,7625	0,6241	0,3943	-0,0056	-0,3275
β absolutní		1,0000	0,6455	0,1999	0,3840	-0,2530
γ absolutní			1,0000	0,1061	0,0369	0,1394
α relativní				1,0000	0,5128	0,3768
β relativní					1,0000	0,4720
γ relativní						1,0000

Pacient 20

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,5894	0,1890	0,6213	-0,1262	-0,4784
β absolutní		1,0000	0,2873	0,1498	0,4216	-0,2998
γ absolutní			1,0000	-0,1159	-0,1270	0,3862
α relativní				1,0000	0,2415	-0,0184
β relativní					1,0000	0,3295
γ relativní						1,0000

Pacient 21

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,5352	0,3872	0,6308	-0,2092	-0,4711
β absolutní		1,0000	0,4303	0,1836	0,3734	-0,2928
γ absolutní			1,0000	0,0627	-0,0628	0,1855
α relativní				1,0000	0,2798	0,1158
β relativní					1,0000	0,5584
γ relativní						1,0000

Pacient 22

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,6807	0,5600	0,3396	-0,0596	-0,0687
β absolutní		1,0000	0,5514	0,0891	0,3407	-0,0222
γ absolutní			1,0000	-0,1946	-0,2297	0,3986
α relativní				1,0000	0,5615	0,2540
β relativní					1,0000	0,2918
γ relativní						1,0000

Matice vzájemných průměrných korelačních koeficientů regresorů

	α absolutní	β absolutní	γ absolutní	α relativní	β relativní	γ relativní
α absolutní	1,0000	0,5662	0,4147	0,5825	-0,1162	-0,3028
β absolutní		1,0000	0,4701	0,1406	0,4153	-0,1659
γ absolutní			1,0000	0,0167	-0,0429	0,3232
α relativní				1,0000	0,2925	0,1563
β relativní					1,0000	0,4415
γ relativní						1,0000